

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

**SISTEMA PARA DETECÇÃO DE NEUROPATIA
AUTONÔMICA DIABÉTICA ATRAVÉS DA ANÁLISE
DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

Dissertação submetida à
Universidade Federal de Santa Catarina
como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Mestre em Engenharia Elétrica

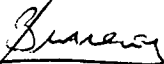
BÁRBARA OGLIARI

Florianópolis, Maio de 1999

SISTEMA PARA DETECÇÃO DE NEUROPATIA AUTONÔMICA ATRAVÉS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Bárbara Ogliari

'Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Engenharia Elétrica, Área de concentração em Engenharia Biomédica, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina.'



Prof. Jefferson Luiz Brum Marques, Ph D.

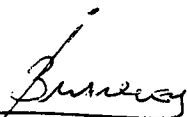
Orientador



Prof. Ildemar Cassana Decker, D.Sc.

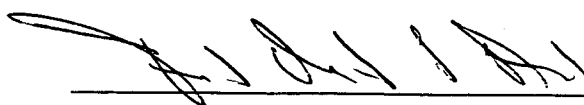
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

Banca Examinadora:



Prof. Jefferson Luiz Brum Marques, Ph.D.

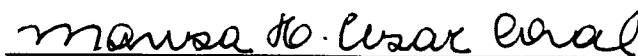
Presidente



Prof. Fernando Mendes de Azevedo, D.Sc.



Prof. Carlos Inacio Zanchin, M.Sc.



Profª Marisa Helena Cesar Coral, Med, M.Sc.

A DEUS, PELA VIDA

**Aos meus pais, Alcides e M^a de Fátima, pela
educação dada em todos estes anos e por me
permitirem estar aqui.**

**Aos meus irmãos Juliana, Alcides Jr. e
Eduardo, pelo carinho, compreensão e
apoio.**

DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Jefferson L. B. Marques, por sua orientação nesta dissertação e apoio no decorrer do curso.

À Dra. Marisa H. C. Coral e Enf. Rita C. B. Sandoval, por sua atenção e ajuda na realização deste trabalho.

A todos os pacientes que colaboraram na aplicação do sistema para validação dos resultados.

Aos professores Carlos Inácio Zanchin e Fernando Mendes de Azevedo pela coordenação e divulgação da pós-graduação em Engenharia Biomédica na UFSC.

A Regina Goulart pela revisão de texto.

Às amigas Juliane, Lígia, M^a Aparecida, Karine, M^a Iorrana e Roberta por todo o apoio durante os momentos difíceis.

Aos amigos, Nivaldo, Andréa, Marlise, Miguel, Lúcio, Julio, Rodrigo, Renato, Fernanda por suas amizades durante esse período que ficamos juntos e troca de informações que facilitaram a realização deste projeto.

À amiga Vânia Matozzo, pela amizade e dedicação em resolver todos problemas burocráticos.

A todos os colegas do GPEB, pela amizade e apoio durante a realização deste trabalho.

A CNPq, pelo suporte financeiro.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOSiv

SUMÁRIOv

ÍNDICE DE FIGURASviii

ÍNDICE DE TABELASviii

LISTA DE ABREVIATURASx

1. INTRODUÇÃO2

1.1 JUSTIFICATIVA.....5

1.2 OBJETIVOS7

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....9

2.1 CONTROLE DA RITMICIDADE DO CORAÇÃO E CONDUÇÃO PELOS NERVOS
CARDÍACOS: NERVOS SIMPÁTICOS E PARASSIMPÁTICOS.....9

2.2 DIABETES MELLITUS12

2.3 COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS15

2.3.1 RETINOPATIA DIABÉTICA.....16

2.3.2 NEUROPATIA DIABÉTICA17

2.3.2.1-Tipos de Neuropatia18

2.3.2.2-Métodos Usados para Diagnóstico da Neuropatia Diabética.....19

2.4 NEUROPATIA AUTONÔMICA.....19

2.5 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA PARA
DETECÇÃO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA22

3. METODOLOGIA24

3.1	MÉTODOS DE ANÁLISE DE NEUROPATIA AUTONÔMICA DIABÉTICA	24
3.1.1	<i>ANÁLISE ESPECTRAL DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA</i>	24
3.1.2	<i>ANÁLISE NO DOMÍNIO DO TEMPO</i>	26
3.1.2.1	- Resposta à Variabilidade Cardíaca por Deitado/Em pé:.....	26
3.1.2.2	- Resposta à Variabilidade Cardíaca por Respiração Controlada:.....	27
3.1.2.3	- Manobra de Valsalva:	28
3.1.2.4	- Resposta à Pressão Sangüínea ao Levantar:	29
3.2	SOFTWARE DE ANÁLISE DO SINAL.....	29
3.2.1	<i>ALGORÍTMO PARA REALIZAÇÃO DA ANÁLISE DO SINAL</i>	35
3.2.1.1	- Cálculo dos intervalos R-R	35
3.2.1.2	- Cálculo do índice do teste Deitado/Em pé.....	39
3.2.1.3	- Cálculo para o índice do teste de Respiração Controlada.....	39
3.2.1.4	- Cálculo do índice do teste Manobra de Valsalva	40
3.2.1.5	- Análise Espectral do Sinal de Variabilidade da Frequência Cardíaca	41
3.3	HARDWARE DO SISTEMA:.....	46
3.3.1	<i>CIRCUITO DE AMPLIFICAÇÃO E CONDICIONAMENTO DO SINAL</i>	46
3.3.2	<i>CIRCUITO PARA REDUÇÃO DA TENSÃO DE MODO COMUM:</i>	54
3.3.3	<i>REDUÇÃO DA INTERFERÊNCIA DE CORRENTES NOS CABOS DOS</i> <i>ELETRODOS</i>	55
3.3.4	<i>CIRCUITO DE CONVERSÃO</i>	56
3.3.5	<i>FONTE DE ALIMENTAÇÃO DE +5V/-5V</i>	59
4.	RESULTADOS	62
5.	APLICAÇÃO PRÁTICA DO SISTEMA DESENVOLVIDO	69
5.1	INTRODUÇÃO	69

5.2 METODOLOGIA 70

5.3 RESULTADOS..... 73

5.4 CONCLUSÃO 79

6. **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....81**

6.1 TRABALHOS FUTUROS 83

7. **BIBLIOGRAFIA86**

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 Inervação dos nervos simpáticos e parassimpáticos no coração.	10
Figura 3.1 – Tela principal do sistema para avaliação da função autonômica em diabetes.....	30
Figura 3.2 – Tela de análise do ECG por análise espectral.....	32
Figura 3.3 – Tela de análise dos resultados no domínio do tempo.....	33
Figura 3.4 – Tela com banco de dados com informação/dados sobre os pacientes participantes.	34
Figura 4.1 – Sinal de ECG original, antes da filtragem digital.	62
Figura 4.2 – Sinal de ECG filtrado nas frequências de 10Hz e 40Hz.	63
Figura 4.3 – Sinal de intervalo dos picos R-R em função do tempo.	63
Figura 4.4 – Sinal senoidal com frequências de 0.1, 20 e 70 Hz.	64
Figura 4.5 – Sinal senoidal filtrado. Passa-alta de 10Hz e passa-baixa de 40Hz.	64
Figura 4.6 – Intervalos R-R para o teste de Respiração Controlada, original.	65
Figura 4.7 – Intervalos R-R do teste de Respiração Controlada, filtrado.	65
Figura 4.8 – Intervalos R-R para o teste Manobra de Valsalva, original.	65
Figura 4.9 – Intervalos R-R do teste Manobra de Valsalva, filtrado.....	66
Figura 4.10 – Sinal senoidal com frequência de 0.01 Hz para ser realizada análise espectral.	66
Figura 4.11 – Análise espectral do sinal senoidal de 0,01 Hz.....	67
Figura 5.1 – A análise espectral do sinal de ECG de um paciente sem neuropatia autonômica.	75
Figura 5.2 – Análise espectral do sinal de ECG de um paciente com neuropatia autonômica.	75
Figura 5.3–Resultados da análise espectral.....	76
Figura 5.4–Resultados do teste de Respiração Controlada.....	77
Figura 5.5–Resultados do teste Deitado/Em Pé.	77
Figura 5.6–Resultados do teste Manobra de Valsalva.....	77
Figura 5.7–Respostas à pressão sanguínea.....	78

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 5.1 – Índice padrão dos resultados de Manobra de Valsalva.72

Tabela 5.2 - Índice padrão dos resultados do teste Deitado/Em pé.72

Tabela 5.3 - Índice padrão dos resultados do teste de Respiração Controlada.73

Tabela 5.4 - Índice padrão dos resultados do teste de Respiração Sanguínea ao Levantar73

Tabela 5.5 – Resultados Padrões da Variabilidade da Frequência Cardíaca.74

Tabela 5.6 - Resultados dos testes no domínio do tempo74

Tabela 5.7 - Resultados dos testes no domínio do tempo com suas respectivas classificações....75

Tabela 5.8 – Média dos Resultados do teste no domínio da frequência.77

Tabela 5.9 - Resultados dos testes no domínio do tempo dos Grupos 1 e 279

Tabela 5.10 - *Pacientes consultados no HU/UFSC distribuídos nas 4 categorias de NAD*80

LISTA DE ABREVIATURAS

DM	- Diabetes Mellitus
A – V	- Átrio Ventricular
HRV	- <i>Heart Rate Variability</i>
LF	- <i>Low Frequency</i>
HF	- <i>High Frequency</i>
VLF	- <i>Very Low Frequency</i>
ECG	- Eletrocardiograma
NAD	- Neuropatia Autonômica Diabética
FFT	- <i>Fast Fourier Transform</i>
AR	- <i>Autorregressive</i>
MCM	- <i>Modified Covariance Method</i>
AC	- <i>Alternate Current</i>
ADC	- Conversor Analógico para Digital
DP	- Desvio Padrão
EPM	- Erro Padrão Médio
UFSC	- Universidade Federal de Santa Catarina
HU	- Hospital Universitário
BPM	- Batidas por minuto
GPEB	- Grupo de Pesquisas em Engenharia Biomédica
RA	- <i>Radio Spares</i>

Resumo da Dissertação apresentada à UFSC como parte dos requisitos necessários
para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Elétrica

**SISTEMA PARA DETECÇÃO DE NEUROPATIA AUTONÔMICA DIABÉTICA
ATRAVÉS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

Bárbara Ogliari

Maio/1999

Orientador: Jefferson Luiz Brum Marques.

Área de Concentração: Engenharia Biomédica.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Neuropatia Autonômica, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Sistema Informatizado.

Números de Páginas: 106

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome do metabolismo desordenado com hiperglicemia inapropriada devido à deficiência ou uma redução na efetividade biológica da insulina. A Neuropatia Autonômica Diabética (NAD) é uma das complicações mais frequentes e precoces do DM, porém a mais tardiamente diagnosticada. Quando as manifestações clínicas da NAD se estabelecem, a mortalidade estimada para 5 anos é de aproximadamente 50%. Assim, a

detecção subclínica e precoce da disfunção autonômica é bastante importante para a identificação daqueles pacientes em risco, a fim de reduzir a incidência de complicações com subsequente tratamento. Para a detecção precoce da NAD foi desenvolvida uma pesquisa sobre os métodos de diagnóstico da neuropatia autonômica causada pela DM, através da análise da variabilidade da frequência cardíaca e variações da pressão sanguínea; testes estes padronizados por Ewing (1985). O sistema informatizado desenvolvido é composto por um hardware portátil de aquisição e tratamento do sinal de ECG, composto por um conversor analógico para digital; e um software para análise dos registros, desenvolvido em linguagem de programação Delphi 3.0 da Borland, para o Windows. A análise da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada utilizando-se técnicas no domínio do tempo e da frequência (análise espectral). Realizados testes em pacientes diabéticos com acompanhamento no HU/UFSC, foram obtidos resultados esperados com o desenvolvimento da pesquisa.

Abstract of Dissertation presented to UFSC as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Electrical Engineering.

**DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY DETECTION SYSTEM USING
HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS**

Bárbara Ogliari

May/1999

Supervisor: Jefferson Luiz Brum Marques.

Area of Concentration: Biomedical Engineering.

Keywords: Diabetes Mellitus, Autonomic Neuropathy, Heart Rate Variability, Computerised System.

Number of Pages: 106

Diabetes Mellitus is a disordered metabolic syndrome with inappropriate hyperglycaemia due to insulin deficiency or effectiveness reduction. Diabetic Autonomic Neuropathy (DAN) is one of the most frequent complications of Diabetes with the latest diagnosis. When DAN clinical manifestations occurs, mortality estimates to subsequent 5 years is about 50%. Thus, early and sub-clinical detection of autonomic dysfunction is very important to identification of those patients who are at risk, in order to reduce incidence of complications, with subsequent

treatment. To an early detection of DAN, some methods of diagnosis of autonomic neuropathy caused by DM were studied, using heart rate variability analysis and blood pressure variations; these were standardised by Ewing (1995). The developed computerised system is composed by a portable ECG signal acquisition and signal conditioning hardware, and an analogue-to-digital converter and a software to record and analyse the ECG, developed in Borland Delphi 3.0 for Windows. The heart rate variability analysis was accomplished using time and frequency (spectral analysis) domain techniques. Applications of the developed system with diabetic patients were carried out and the results obtained were in accordance with the literature and research objectives.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma deficiência crônica caracterizada por alterações metabólicas decorrentes de secreção deficiente de insulina, quer de forma absoluta ou relativa, o que acarreta o desequilíbrio da homeostase do controle glicêmico (Arduíno, 1980; Torres e Rodrigo, 1992). Existem dois tipos de DM: Tipo 1 e DM Tipo 2, ao qual pertence a maior parte de população diabética.

O DM é um dos mais importantes problemas de saúde mundial na atualidade, tanto em termos do número de pessoas afetadas, incapacitações, mortalidade prematura, como de custos envolvidos no seu controle e no tratamento de suas complicações (Brasil, 1993; Laine e Caro, 1996). Mais de 100 milhões de pessoas sofrem de DM e esse número certamente é uma subestimativa. As projeções indicam que haverá mais de 220 milhões de indivíduos com DM no ano de 2010. Desses pacientes, aproximadamente 10% serão da América Latina (Mccarty e Zimmet, 1994). Em 1992, os diabéticos foram responsáveis pelo gasto de 14,6% do total de verbas empregadas em saúde nos Estados Unidos, o que corresponde a aproximadamente um em cada sete dólares aplicados em assistência à saúde (Laine e Caro, 1996). O DM está entre as 10 primeiras causas de mortalidade, ocupando igual posição também em relação à morbidade quando se considera a população maior de 45 anos, e associa-se estreitamente com a doença cardiovascular e hipertensão arterial (Alad, 1995).

A prevalência do DM Tipo 2 na América Latina varia de 4 a 16%. Aumentará de 25 a 50% no curso deste último período, que se iniciou em 1995, até o fim do século devido, entre outras razões, à longevidade progressiva da população (Alad, 1995).

Estima-se que no Brasil existam sete milhões de diabéticos, dos quais metade desconhece o diagnóstico (Brasil, 1996). Dados brasileiros indicam que a prevalência de DM varia de 2,7% para o grupo etário de 30 – 39 anos até 17,4% para o grupo de 60 – 69 anos (SBD, 1999).

Um dos objetivos da abordagem à população diabética é a prevenção das complicações crônicas, com seqüelas incapacitantes, letais ou de diminuição da qualidade de vida. As complicações crônicas freqüentemente associadas ao DM são, a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia. O DM também é acompanhado por um incremento substancial no aparecimento prematuro de doença macrovascular, incluindo aqui, as patologias vasculares cardíacas, cerebrais e periféricas (Nathan, 1993; Clark e Lee, 1995). Os tecidos afetados pela doença microvascular (aqueles da retina, dos rins e dos nervos) apresentam como característica comum a livre permeabilidade à glicose e seus metabólitos (Clark e Lee, 1995).

Entre 20 e 80% dos pacientes diabéticos sofrem de complicações oftalmológicas (retinopatia, catarata, alterações da córnea e glaucoma), enquanto a nefropatia está presente em 15 a 20% dos pacientes com DM Tipo 2 de longa evolução (Alad, 1995). A neuropatia é a complicação mais freqüente e precoce do DM, porém a mais tardiamente diagnosticada. Sua prevalência é difícil de se estabelecer devido a ausência de critérios diagnósticos unificados, a multiplicidade de diagnósticos e a heterogeneidade das formas clínicas. Em geral se aceita que a neuropatia diabética se encontra em 8% dos pacientes com DM Tipo 2 recentemente diagnosticados e em até 50% ao longo de 20 anos de enfermidade (Jadzinsky, 1992b; Alad, 1995).

Os numerosos estudos histopatológicos em neuropatia diabética têm demonstrado a existência de lesões, tanto no sistema nervoso periférico como no autônomo. As lesões foram

vasculares endoneurais (Jadzinsky, 1992a). As formas clínicas características da neuropatia diabética são (Siliceo, 1992; Alad, 1995):

- **Polineuropatia Periférica** - reflexo Aquileu ausente/diminuído, parestesias e perda da sensibilidade nas mãos e pés;
- **Mononeuropatia Focal** - dor aguda localizada de início abrupto, paralisias do III, IV, VI e VII pares cranianos;
- **Mononeuropatia Multifocal Radicular** - dor aguda, brusca na região intercostal/toracoabdominal;
- **Mononeuropatia Multifocal Multiplexos** - dor aguda localizada, variável e migratória;
- **Amiotrofia Diabética** - dor com comprometimento motor, hipotrofia muscular da cintura pélvica ou escapular ou generalizada;
- **Neuropatia Autonômica:**
 - **Cardiovascular** - taquicardia sinusal, intolerância ao exercício, infarto silencioso do miocárdio, hipotensão postural, morte súbita;
 - **Gastrointestinal** - retardo no esvaziamento gástrico, diarreia/constipação incontinência fecal, atonia da bexiga;
 - **Genitourinária** - impotência erétil, ejaculação retardada com infertilidade, disfunção da bexiga;
 - **Sudomotoria ou alterações da sudorese** - anidrose, excesso de sudorese/sudorese facial, intolerância ao calor.

Ainda hoje, existem várias interrogações a respeito da história natural da neuropatia

autonômica. Ewing (1991), demonstrou que a mortalidade pode ser de 27% durante os dez anos seguintes ao diagnóstico. Os sinais mais indicativos de pior prognóstico são, o prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma, a ausência dos sintomas de alarme para a hipoglicemia e a gastroectasia sintomática. Dentre as causas que podem acelerar a deterioração da neuropatia autonômica, o baixo controle glicêmico é a mais relevante (Jadzinsky, 1992b).

Mesmo nos dias atuais, a melhoria das alterações e de evolução da neuropatia autonômica é muito difícil. Porém, o controle glicêmico rigoroso pode prevenir as complicações como a neuropatia, a nefropatia e a retinopatia nos pacientes com DM Tipo 1 (DCCT, 1993).

1.1 JUSTIFICATIVA

As anormalidades neuropáticas do sistema cardiovascular são de extrema importância dado a relativa morbidade e mortalidade envolvidas, inclusive guardando próxima relação com a morte súbita, enquanto a predição e o diagnóstico para as demais neuropatias autonômicas são inespecíficos e complexos. Os sintomas clínicos da neuropatia autonômica cardíaca nem sempre estão presentes pois a desnervação total ou parcial do sistema cardiovascular pode permanecer assintomática durante muito tempo (Jadzinsky, 1992b). A prática de uma bateria de provas relativamente simples realizadas a partir do registro e análise do eletrocardiograma auxilia o diagnóstico da neuropatia autonômica cardiovascular, possibilitando alertar o médico e o paciente para um controle glicêmico mais rigoroso. Os métodos mais aceitos para o diagnóstico de desnervação cardíaca consistem em provas que estimulam os reflexos, produzindo modificações na frequência cardíaca, as quais podem ser medidas pelas variações entre os

intervalos R-R do eletrocardiograma (Ewing, 1991; Jadzinsky, 1992b).

Em geral, é realizada uma bateria de provas, sendo que três delas correspondem às respostas do sistema nervoso parassimpático sob as variações nos intervalos R-R (Ewing, 1985):

- durante a respiração profunda;
- durante manobra de Valsalva;
- após mudança de decúbito.

Duas outras provas avaliam as respostas do sistema nervoso simpático sob as variações nos intervalos R-R (Ewing, 1985):

- alterações da pressão arterial com o paciente deitado, sentado e em pé;
- alterações da pressão arterial ao realizar exercício isométrico.

Baseados nestes métodos planeja-se o estudo das alterações neuropáticas autonômicas, empregando-se a análise eletrocardiográfica com o auxílio de um sistema (*hardware e software*) informatizado. Tal instrumental diagnóstico poderá informar a verdadeira prevalência da neuropatia autonômica cardiovascular em pacientes com Diabetes, dado muito subestimado atualmente, principalmente pela ausência de testes acurados. Também possibilitará conhecer a real associação desta complicação com a sobrevida e o tratamento glicêmico intensivo e a relação com as demais complicações crônicas oriundas desta complexa síndrome metabólica.

1.2 OBJETIVOS

- Desenvolver um sistema informatizado composto de hardware e software para detectar precocemente a presença de neuropatia autonômica em pacientes diabéticos através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, oferecendo ao profissional clínico ferramentas eficientes para predição e diagnóstico da doença.
- Verificar variações dos parâmetros analisados a partir da análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência em pacientes com neuropatia autonômica diabética.
- Investigar o papel da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca no diagnóstico, tratamento e acompanhamento da neuropatia autonômica.

CAPÍTULO II

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CONTROLE DA RITMICIDADE DO CORAÇÃO E CONDUÇÃO PELOS NERVOS CARDÍACOS: NERVOS SIMPÁTICOS E PARASSIMPÁTICOS

O coração é suprido com ambos nervos simpáticos e parassimpáticos, como mostrado na Figura 1. As ramificações do nervo vago são distribuídas principalmente nos nódulos sinusal e átrio-ventricular (A-V), com uma menor extensão para o músculo dos dois átrios, e muitas vezes, menos para o músculo ventricular. Os nervos simpáticos, de outro modo, são distribuídos por todas as partes do coração com uma forte apresentação para o músculo ventricular, bem como, para as outras áreas. A quantidade de sangue bombeada a cada minuto, o débito cardíaco, pode muitas vezes, ser aumentada mais que 100% pela estimulação simpática. Ao contrário, ela pode ser reduzida a quase zero pela estimulação vagal (parassimpática) (Guyton e Hall, 1996).

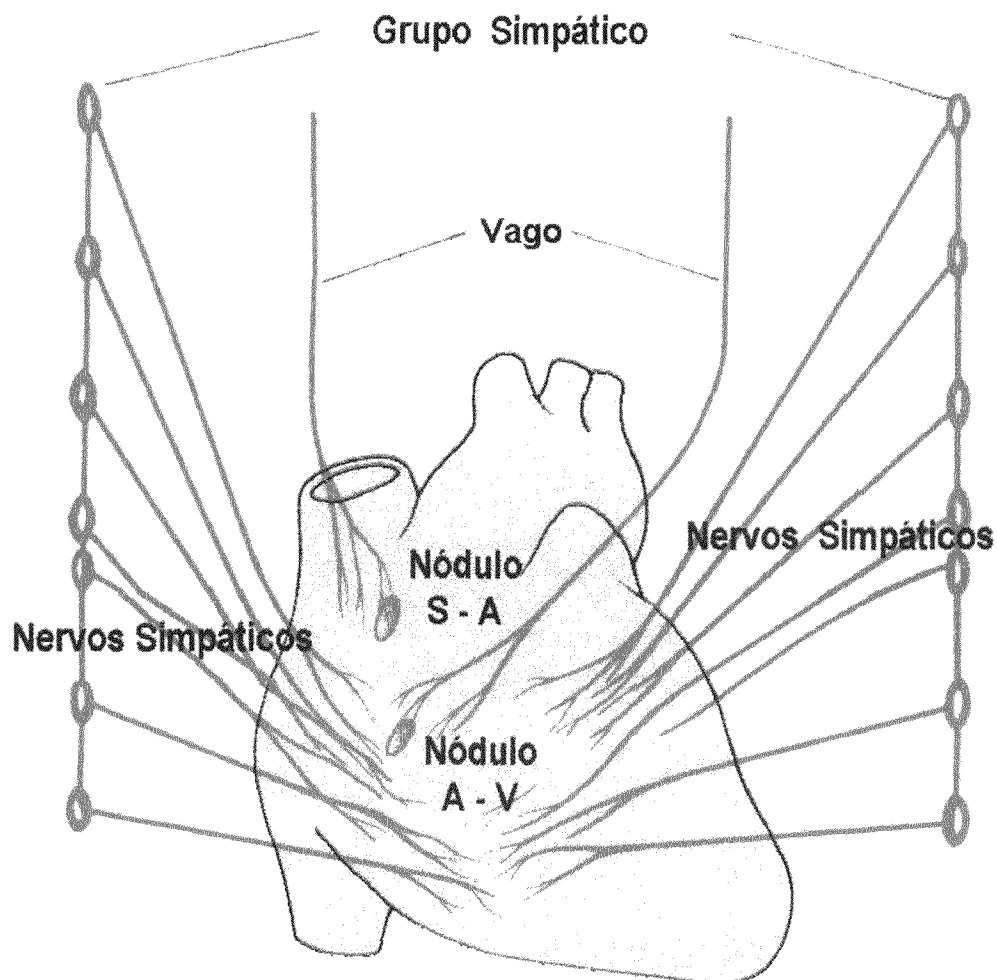


Figura 2.1 Inervação dos nervos simpáticos e parassimpáticos no coração.

Efeito da Estimulação Parassimpática (Vagal) ao Bloco Cardíaco: a estimulação dos nervos parassimpáticos ao coração (vago) causa a liberação do neurotransmissor acetilcolina na terminação nervosa. A acetilcolina tem dois efeitos principais no coração. Primeiro, diminui a frequência do ritmo do nódulo sinusal; segundo, diminui a excitabilidade das fibras da junção A-V, assim retardando a transmissão do impulso cardíaco dentro dos ventrículos. A estimulação

vagal fraca à moderada irá reduzir a frequência do coração, bombeando sangue muitas vezes para menos da metade do normal. Mas a forte estimulação do vago pode parar a excitação rítmica do nódulo sinusal bloqueando a transmissão do impulso cardíaco através da junção A-V. Em outros casos, os impulsos rítmicos não são transmitidos dentro dos ventrículos. Os ventrículos geralmente param de se contrair por 5 a 20 segundos mas, em seguida, alguns pontos nas fibras de Purkinje, geralmente na porção do septo ventricular do feixe A-V, desenvolvem um ritmo próprio e causam contração ventricular com uma frequência de 15 a 40 bpm. Este fenômeno é chamado *fuga ventricular* (Guyton e Hall, 1996).

Efeito da Estimulação Simpática no Ritmo e Condução Cardíaca: a estimulação simpática causa essencialmente o efeito oposto no coração àquele causado pela estimulação vagal como segue: primeiro, aumenta a frequência de despolarização do nódulo sinusal; segundo, aumenta a frequência de condução bem como o nível de excitabilidade em todas as porções do coração; terceiro, aumenta significativamente a força de contração de toda a musculatura cardíaca, atrial e ventricular.

Em resumo, a estimulação simpática aumenta em todos os aspectos a atividade do coração. A estimulação máxima pode quase triplicar a frequência do batimento cardíaco e aumentar a força de uma contração cardíaca tanto quanto 100% (Guyton e Hall, 1996).

Reflexos Autônomos Cardiovasculares

Vários reflexos do sistema vascular ajudam a controlar a pressão arterial, o débito cardíaco, a frequência cardíaca e também, o reflexo baroreceptor. Existem receptores de distensão denominados baroreceptores localizados nas paredes das artérias principais, aorta e

carótidas. Quando estas artérias são distendidas excessivamente, devido a uma pressão elevada, transmitem-se impulsos ao tronco cerebral, onde são inibidos os centros simpáticos. Isso ocasiona a redução de impulsos simpáticos para o coração e vasos sanguíneos, de modo que a pressão arterial retorna ao seu valor normal (Guyton, 1976).

2.2 DIABETES MELLITUS

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica na qual o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina. A insulina transporta glicose para dentro das células para ser usada como energia e armazenada como glicogênio. Ela também estimula a síntese de proteínas e libera os ácidos graxos armazenados nos depósitos de gordura. Quando uma pessoa carece de insulina, os tecidos do corpo têm menos acesso aos nutrientes essenciais para energia e armazenagem (Springhouse, 1998).

A incidência do DM é igual em homens e mulheres e aumenta com a idade. A doença aumenta o risco de doença cardiovascular, deficiência nos rins, bem como doenças do sistema nervoso periférico e autônomo. A DM é a maior causa de cegueira em adultos (Springhouse, 1998).

Há duas principais formas de Diabetes Mellitus:

Diabetes Mellitus Tipo 1: geralmente ocorre em pacientes jovens e é caracterizado pela

notável incapacidade do pâncreas para secretar insulina devido à destruição auto-imune das células beta. A característica clínica de um paciente com Diabetes Tipo 1 é que se a insulina não for utilizada como terapêutica, cetosis e eventualmente cetoacidoses desenvolvem-se (Votey e Peters, 1998).

Diabetes Mellitus Tipo 2: ocorre em pacientes mais velhos (> 40 anos de idade) que têm uma história familiar de Diabetes. Esta condição é caracterizada pela resistência à insulina com uma secreção de insulina debilitada que varia de intensidade. Além disso, essa debilidade leva a aumentar glucogenesis hepática, produzindo rapidamente hiperglicemia. A maioria dos pacientes (90%) que desenvolvem o Diabetes Tipo 2 são obesos. A obesidade é associada com a resistência à insulina, o que por sua vez torna pior o estado diabético. Os pacientes diabéticos Tipo 2 conservam a capacidade para secretar alguma insulina endógenas. Além disso, pacientes com Diabetes Tipo 2 muitas vezes não necessitam de tratamento com medicação antidiabética oral ou insulina quando perdem peso e controlam sua dieta e atividade física (Votey e Peters, 1998).

Há uma variedade de outros tipos de Diabetes, antigamente chamada “Diabetes Secundária”, causada por outras doenças ou medicamentos. Dependendo do principal processo envolvido (*i.e.*, destruição das células beta do pâncreas envolvidas ou desenvolvimento de resistência à insulina periferal), pacientes com estes tipos de Diabetes comportam-se similarmente à pacientes com Diabetes Tipo 1 ou Tipo 2. Os outros tipos de Diabetes mais comuns são disfunções do pâncreas que destroem as células beta pancreáticas (*e.g.*, pancreatite, fibrose cística, câncer pancreático); síndromes hormonais que interferem com a secreção de insulina e/ou causa resistência a insulina periferal (*e.g.*, acromegalia, síndrome de Cushing); e Diabetes droga-induzida (*e.g.*, glucocorticoids, estrogénos) (Votey e Peters, 1998).

Suspeita-se do diagnóstico de DM quando o indivíduo apresenta sintomas ou sinais como: poliúria, polidipsia, boca seca, polifagia, emagrecimento rápido, fraqueza, prurido vulvar, balanopostite e alteração da acuidade visual. Os sintomas ou sinais relacionados às complicações crônicas do próprio DM já podem estar presentes na época do diagnóstico. As mais frequentes são: doença vascular aterosclerótica (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico), ulcerações crônicas nos pés, alterações visuais pela retinopatia ou catarata, parestesias em mãos/pés, perda da sensibilidade ou dor nos membros inferiores, impotência sexual, paralisia oculomotora, infecções urinárias ou cutâneas de repetição, proteinúria. O diagnóstico clínico é confirmado com a evidência laboratorial de hiperglicemia. Muitas vezes o diagnóstico é realizado através do achado de hiperglicemia de jejum em paciente assintomático (Arduíno, 1980; Torres e Rodrigo, 1992). Na verdade, a doença pode começar e permanecer durante períodos variáveis de tempo de forma assintomática. Aproximadamente, entre 30 e 50% dos afetados desconhecem sua enfermidade, quer porque estão efetivamente assintomáticos, quer porque os sintomas não têm sido identificados como tais (Alad, 1995).

Os sintomas do Diabetes Tipo 1 podem desenvolver-se rapidamente dentro de semanas ou meses. Os sintomas do Diabetes Tipo 2 geralmente se desenvolvem mais gradualmente e podem não aparecer até muitos anos depois do começo da doença. É importante diagnosticar a doença cedo porque ela causa complicações igualmente mesmo quando não há sintomas.

Se não conduzido adequadamente, o Diabetes pode levar à crises metabólicas perigosas, como uma cetoacidose e síndrome não-cetótica hiperglicêmica hiperosmolar. Estas crises resultam da quantidade excessiva de glicose no sangue e pode levar a redução de fluidos corporais e choque.

A hiperglicemia propicia o crescimento bacteriano e reduz a resistência à infecção, levando freqüentemente à infecções de pele, do trato urinário e respiratório (Springhouse, 1998).

Crítérios de Diagnóstico: os valores glicêmicos atuais para se considerar uma pessoa diabética são (ADA, 1997):

- Glicemia de Jejum: ≥ 126 mg/dl;
- Glicemia Casual (em qualquer momento do dia): ≥ 200 mg/dl;
- Glicemia 2 horas após ingestão de 75g de glicose: ≥ 200 mg/dl.

2.3 COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS

As pessoas com Diabetes Mellitus são vulneráveis a uma variedade de complicações ao longo do tempo.

Mesmo o melhor controle pode não ser capaz de eliminar todas as complicações, e há o risco de aumentar com o aumento do tempo de Diabetes. As complicações diabéticas afetam os olhos, rins, nervos e os vasos sanguíneos.

2.3.1 RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética é a deterioração de pequenos vasos sanguíneos que nutrem a retina. Embora a retinopatia diabética seja uma séria causa de cegueira, somente uma pequena porcentagem de pessoas com a doença perdem a visão. Há duas formas de retinopatia diabética:

Retinopatia Não Proliferativa – é um estágio precoce da retinopatia que geralmente não envolve sintomas aparentes. Os vasos sanguíneos dentro da retina desenvolvem minúsculas saliências (microaneurismas), vazando fluido, causando inchaço e criando depósitos. Em alguns casos, a mácula (parte da retina onde a visão ocorre) torna-se aumentada, resultando numa visão distorcida. A retinopatia básica suave geralmente não é tratada (Lundstrom *et al.*, 1998).

Retinopatia Proliferativa – desenvolve da Retinopatia Não Proliferativa. Novos vasos sanguíneos na retina se rompem, sangrando dentro dos vítreos e bloqueando a luz para a retina. A ruptura dos vasos sanguíneos nos vítreos cria cicatrizes no tecido, podendo esticar e puxar a retina, eventualmente separando-a do fundo do olho. A retinopatia proliferativa é tratada com cirurgia à laser (foto coagulação) (Lundstrom *et al.*, 1998).

2.3.2 NEUROPATIA DIABÉTICA*

Pacientes diabéticos podem desenvolver lesões nervosas a qualquer tempo. A significancia clínica da neuropatia pode ser desenvolvida dentro dos primeiros 10 anos após o diagnóstico de Diabetes e o risco de desenvolvimento de neuropatia aumenta com o tempo de duração do Diabetes. Alguns estudos recentes (Sutcliffe, 1995) têm mostrado que:

- 60% de pacientes com Diabetes apresentam alguma forma de neuropatia, mas em muitos casos (30 a 40%) não há sintomas;
- 30 a 40% de pacientes com Diabetes apresentam sintomas sugerindo neuropatia, comparado com 10% de pessoas sem Diabetes;
- a neuropatia diabética apresenta-se comum em fumantes e pessoas com idade acima de 40 anos, e aqueles que tenham tido problemas no controle do nível de glicose no sangue.

Os pesquisadores ainda não sabem o que causa a neuropatia diabética, mas vários fatores estão associados ao desenvolvimento da desordem. A hiperglicemia, característica do DM, causa mudanças químicas nas terminações nervosas, estas mudanças prejudicam a habilidade destas para condução de impulsos nervosos. A alta glicose no sangue também causa alteração dos vasos sanguíneos que carregam oxigênio e nutrientes às enervaçãoes. Além disso, fatores inerentes provavelmente não relacionados ao Diabetes, podem fazer algumas pessoas mais susceptíveis ao comprometimento do sistema nervoso periférico do que outras.

* Os itens 2.3.2 e 2.4 são baseados em Ian Sutcliffe (1995) encontrado no site da Mediconsult na Internet.

Os sintomas da neuropatia diabética periférica em membros inferiores variam. O formigamento dos pés é muitas vezes o primeiro sinal. Algumas pessoas não percebem os sintomas, enquanto outros são intensamente deficientes. A neuropatia pode causar dor, entretanto as pessoas tornam-se insensíveis a ela. Muitas vezes, os sintomas são sutis no início, e depois a maior parte da degeneração dos nervos ocorre num período de anos. Raros casos podem ficar escondidos por um longo tempo. Em algumas pessoas, principalmente aquelas acometidas pela neuropatia focal, o começo da dor pode ser repentino e severo.

2.3.2.1-Tipos de Neuropatia

Neuropatia Difusa:

- Neuropatia Periférica - o tipo mais comum de neuropatia periférica compromete os nervos dos membros inferiores, especialmente dos pés. Nervos em ambos os lados do corpo são afetados.
- Neuropatia Autonômica (também chamada neuropatia visceral) – a neuropatia autonômica é outra forma de neuropatia difusa. Ela afeta as terminações nervosas do coração e órgãos internos.

Neuropatia Focal:

Ocasionalmente a neuropatia diabética aparece repentinamente e afeta nervos específicos, principalmente: olhos, músculos faciais, audição, coxas e abdome.

2.3.2.2-Métodos Usados para Diagnóstico da Neuropatia Diabética

O médico diagnostica neuropatia baseado nos sintomas e exames físicos. Durante o exame, o médico pode checar a força dos músculos, reflexos, e sensibilidade à posição, vibração e temperatura. Alguns testes especiais são também usados para ajudar a determinar as causas dos sintomas e para sugerir tratamento:

- Estudo da Condução do Nervosa;
- Eletromiografia;
- Ultrasonografia;
- Biópsia de nervo.

2.4 NEUROPATIA AUTONÔMICA

A neuropatia autonômica afeta os órgãos internos do organismo, e produz mudanças em muitos processos e sistemas, como:

Sistema Urinário e Resposta Sexual

A neuropatia muitas vezes afeta os órgãos que controlam a micção e função sexual. A danificação dos nervos pode impedir a bexiga de esvaziar completamente, assim as bactérias aumentam mais facilmente no trato urinário (bexiga e rim). Quando os nervos da bexiga são danificados, uma pessoa pode ter dificuldades de saber quando a bexiga está cheia ou controlá-la, resultando em incontinência urinária.

O nervo danificado e problemas circulatórios de Diabetes podem também levar a uma baixa gradual da resposta sexual em homens e mulheres, embora o desejo sexual não seja alterado.

Sistema Digestivo

A neuropatia autonômica pode afetar a digestão. Os nervos danificados podem provocar o estômago a esvaziar muito lentamente, uma desordem chamada “*stasis gastric*”. Quando a condição é severa (gastroparesia), uma pessoa pode ter náusea persistente e vômito, inchaço e falta de apetite. O nível de glicose sanguínea tende a flutuar bastante com estas condições.

Se os nervos no esôfago são envolvidos pode ser difícil engolir. O nervo danificado ao intestino pode causar constipação ou diarreia freqüente, especialmente à noite. Problemas com o sistema digestivo muitas vezes leva à redução de peso corpóreo.

Sistema Cardiovascular

A neuropatia autonômica pode afetar o sistema cardiovascular, que controla a circulação do sangue por todo o corpo. A danificação deste sistema interfere com os impulsos nervosos de várias partes do corpo que sinaliza a necessidade de sangue e regula a pressão sanguínea e a frequência cardíaca. Como um resultado, a pressão sanguínea pode diminuir bruscamente depois de sentado ou levantando, fazendo com que uma pessoa sintase tonta ou aturdida, ou mesmo desmaiar (hipotensão ortoestática).

A neuropatia que afeta o sistema cardiovascular pode também afetar a percepção da dor para doenças do coração. As pessoas não devem considerar a angina como um sinal de advertência para doenças do coração ou poderão sofrer ataques cardíacos sem dor.

Hipoglicemia

A neuropatia autonômica retarda a resposta normal do corpo à baixa concentração de glicose no sangue (hipoglicemia), o qual tornam difícil de reconhecer e tratar uma reação de insulina.

Sudorese

A neuropatia autonômica pode afetar os nervos que controlam a sudorese. Algumas vezes, a danificação do nervo interfere com a atividade das glândulas sudoríparas, tornando difícil para o corpo regular sua temperatura.

2.5 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA PARA DETECÇÃO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA

Durante o repouso, variações no intervalo RR do eletrocardiograma (ECG) representam um ajuste fino a cada batimento cardíaco dos mecanismos de controle. A estimulação vagal aferente conduz a excitação reflexa da atividade vagal eferente e inibição da atividade simpática eferente. Os efeitos dos reflexos opostos são mediados pela atividade simpática aferente. Além disso, a atividade vagal eferente parece ser mantida, sob controle tônico, pela atividade simpática eferente. Atividades eferentes simpática e vagal para o nódulo sinusal são caracterizadas pela descarga síncrona durante o ciclo cardíaco, a qual pode ser modulada por osciladores centrais (*e.g.*, vasomotor e respiratório) e periféricos (*e.g.*, oscilação da pressão arterial e movimento respiratório). Estes osciladores geram flutuações rítmicas da descarga neural eferente que se manifesta com oscilações curtas e longas do intervalo entre batimentos cardíacos. A análise desses ritmos pode permitir inferência sobre o estado e função dos osciladores centrais, atividade eferente simpática e vagal, fatores hormonais e nódulo sinusal. A análise da variabilidade da frequência cardíaca permite avaliar as flutuações das entradas autonômicas para o coração.

A neuropatia autonômica é um tipo de neuropatia periférica que afeta a porção autonômica do sistema nervoso periférico. Ela inclui prejuízo aos nervos que suprem a porção autonômica do sistema nervoso periférico, a porção que supre os órgãos internos, vasos sanguíneos e outras áreas sob controle não voluntário. O prejuízo para os nervos autonômicos causam diminuição ou funcionamento anormal das áreas supridas pelos nervos afetados.

CAPÍTULO III

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

Serão descritos neste capítulo os métodos usados para a detecção da Neuropatia Autonômica Diabética, os testes realizados e algoritmos implementados.

3.1 MÉTODOS DE ANÁLISE DE NEUROPATIA AUTONÔMICA DIABÉTICA

Foram realizados uma bateria de testes baseados na análise da variabilidade da frequência cardíaca e pressão sanguínea. Os testes realizados estão divididos em análise no domínio do tempo, composto por três testes baseados na variabilidade da frequência cardíaca: deitado/em pé, manobra de Valsalva e respiração controlada e um teste baseado na diferença da pressão sanguínea entre deitado e em pé; e análise no domínio da frequência, onde a análise espectral é realizada com o paciente deitado, em repouso, por cinco minutos.

3.1.1 ANÁLISE ESPECTRAL DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (HRV)

O método da análise espectral tem sido empregado para descrever a periodicidade individual que constitui o ritmo biológico como flutuações na frequência cardíaca (Sayers, 1973). Esta técnica separa o HRV dentro de várias componentes (funções senoidais de frequências diferentes), e deste modo quantifica a influência vagal e simpática individual no coração (Akselrod *et al.*, 1981; Pomekantz *et al.*, 1985). A energia espectral do HRV consiste de

individual que constitui o ritmo biológico como flutuações na frequência cardíaca (Sayers, 1973). Esta técnica separa o HRV dentro de várias componentes (funções senoidais de frequências diferentes), e deste modo quantifica a influência vagal e simpática individual no coração (Akselrod *et al.*, 1981; Pomekantz *et al.*, 1985). A energia espectral do HRV consiste de três picos principais ocorrendo em baixa (menor que 0,03 Hz), média (em torno de 0,1 Hz), e alta (em torno de 0,25 Hz) frequências, faixas estas que são relacionadas ao controle vasomotor, baroreceptor e atividade respiratória, respectivamente (Sayers, 1973; Akselrod *et al.*, 1981). As flutuações na frequência cardíaca de baixa frequência são mediadas pelos sistemas vagal e simpático, enquanto as flutuações de média e alta frequências estão sob o controle parassimpático (Akselrod *et al.*, 1981; Akselrod *et al.*, 1985).

A distribuição de potência e a frequência central de baixa (LF) e alta frequência (HF) não são fixas mas podem variar em relação as mudanças nas modulações autonômicas do período cardíaco. A explanação fisiológica da componente de baixíssima frequência (VLF) é muito menos definida e a existência de um processo fisiológico específico atribuído a este período poderia ser questionado (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

A medição das componentes de potência VLF, LF e HF é geralmente feita em valores absolutos de potência (ms^2), mas LF e HF podem também ser medidos em unidades normalizadas (n.u.) que representa o valor relativo de cada componente de potência em proporção a total menos a componente VLF. A representação de LF e HF em n.u. enfatiza o controle de comportamento balanceado dos dois ramos do sistema nervoso autonômico. No entanto, a normalização tende a minimizar o efeito das mudanças na potência total nos valores de LF e HF. Contudo, n.u. deve sempre ser citado como valor absoluto de potência LF e HF para descrever no total a distribuição de energia em componentes espectrais (Task Force of the

European Society of Cardiology, 1996).

3.1.2 ANÁLISE NO DOMÍNIO DO TEMPO

Ewing *et al.* (1985) mostra que uma bateria de testes, não invasivos e sem proporcionar desconforto ao paciente, pode ajudar na detecção precoce da Neuropatia Autonômica Diabética. Esta bateria de testes classifica o paciente em diferentes níveis de Neuropatia Autonômica, sugerindo maiores cuidados em relação a sua saúde. Os testes realizados por Ewing *et al.* (1985) estão citados abaixo.

3.1.2.1 - Resposta à Variabilidade Cardíaca por Deitado/Em pé

Em pessoas normais, a variabilidade cardíaca aumenta rapidamente ao levantar (máxima frequência é atingida depois de aproximadamente 15 batimentos), e então, diminuiu depois de aproximadamente 30 batimentos. A razão entre o intervalo R-R do ECG do 15º batimento e o intervalo R-R do 30º batimento é chamado de razão 30:15 (Ewing *et al.*, 1978). O aumento inicial na frequência cardíaca ao levantar é devido a abstenção do tônus vagal cardíaco (exercício reflexo), uma vez que depois (após aproximadamente 5 segundos ao levantar), o aumento é devido à estimulação simpática através do reflexo baroreceptor (Borst *et al.*, 1982). Por conseguinte, a resposta à frequência cardíaca ao levantar está sob controle parassimpático bem como simpático, embora o teste seja introduzido como um teste da função cardíaca vagal (Ewing

et al., 1978).

O paciente permanece deitado por 30 segundos e então levanta e permanece em pé por 30 segundos. Este procedimento é repetido por 4 vezes. A razão 30:15 é calculada pela média entre as quatro razões.

3.1.2.2 - Resposta à Variabilidade Cardíaca por Respiração Controlada

Em 1973, Wheeler e Watkins relataram que a variação normal na frequência cardíaca com a respiração (sinus arritmia) é ausente em longo tempo de Diabetes com sinais clínicos de neuropatia autonômica. Isto é considerado ser devido à neuropatia cardíaca parassimpática, como em indivíduos normais a sinus arritmia é abolida pela atropina (Wheeler e Watkins, 1973; Lloyd-Mostyn e Watkins, 1975) mas, não pelo propranolol (Pfeiffer *et al.*, 1982), e em animais a sinus arritmia desaparece depois da secção do nervo vagal (Samann, 1935). A sinus arritmia pode ser quantificada pelo cálculo da diferença entre a máxima e mínima frequência cardíaca (variação batimento à batimento) durante a respiração normal ou controlada.

A medição da variação da frequência como, batimento à batimento, é geralmente padronizada pelo indivíduo tendo que respirar maximamente com uma frequência de 6 respirações por minuto. A variação batimento à batimento é calculada como a média das variações da frequência cardíaca para um registro de ECG sobre 5 ou 6 respirações por minuto (Hilsted e Jensen, 1979; Ewing *et al.*, 1981). Este método de padronização parece apropriado porque no homem normal, a variação batimento-por-batimento é estável e máxima com frequência de respiração menor ou igual a 6 por minuto (Hirsch e Bishop, 1960).

O paciente senta sossegadamente e então respira controlada e igualmente a uma taxa de 6 respirações por minuto. A máxima e a mínima frequência cardíaca durante cada ciclo respiratório é medido, e a média das diferenças durante três ciclos respiratórios sucessivos são calculadas para dar a frequência cardíaca máxima-mínima (Ewing *et al.*, 1985).

3.1.2.3 - Manobra de Valsalva

Durante a manobra de Valsalva (expiração forçada contra uma resistência), taquicardia e vasoconstrição ocorrem durante o esforço, seguido por uma pressão sanguínea maior e uma braquicardia durante a liberação. A resposta da frequência cardíaca pode ser bloqueada pela atropina (Leon *et al.*, 1976), mas não pelas células beta-adrenérgicas bloqueadas (Spodik *et al.*, 1974), sugerindo que a resposta da variabilidade cardíaca durante a manobra de Valsalva está, também, sob controle vagal. De qualquer modo, vem sendo discutido que o resultado da manobra de Valsalva depende não somente do tônus parassimpático mas também do tônus cardíaco simpático, a cardioaceleração durante o esforço, provavelmente, é devido à estimulação do nervo simpático (Bennet *et al.*, 1976). A razão entre o intervalo R-R máximo (depois da liberação do esforço) e intervalo R-R mínimo (durante o esforço) é chamada razão de Valsalva (Hilsted, 1984).

O paciente senta confortavelmente e então sopra dentro de um bocal com uma pressão de 40mmHg por 20 segundos. A razão do maior intervalo R-R imediatamente após a manobra pelo menor intervalo R-R durante a manobra é então medida. O resultado da manobra de Valsalva é expresso como a razão média de três manobras de Valsalva sucessivas (Ewing *et al.*, 1985).

3.1.2.4 - Resposta à Pressão Sangüínea ao Levantar

Hipotensão ortoestática (muitas vezes definida como uma queda acentuada de mais de 30 mmHg na pressão sangüínea sistólica ao levantar) pode ser encontrada em pacientes com disfunção do sistema nervoso periférico (Ziegler, 1980). A hipotensão ortoestática diabética e, provavelmente, também a hipotensão ortoestática de outras causas é principalmente causada pela falta do aumento na resistência vascular periférica ao levantar, devido à degeneração dos nervos vasoconstritores simpáticos. Igualmente, a falta de aumento na pressão sangüínea diastólica em resposta à mudança de posição está sendo observada em pacientes com neuropatia autonômica (Sundkvist *et al.*, 1988). A hipotensão ortoestática pode, de qualquer modo, ser causada por mecanismos patofisiológicos separado da neuropatia simpática, principalmente a depleção do volume intravascular devido a anemia, desidratação, ou a falta de ativação dos nervos simpáticos causado pela disfunção do sistema nervoso central. Além disso, a hipotensão ortoestática em Diabetes pode ser agravada pela prévia injeção de insulina (Page e Watkins, 1976).

A pressão sangüínea é medida usando um esfigmomanômetro padrão enquanto o paciente está deitado, e novamente imediatamente após levantar. A diferença na pressão sangüínea sistólica é feita como a medida da mudança na pressão sangüínea postural, *i.e.*, pressão sangüínea sistólica em pé, menos a pressão sangüínea sistólica deitado.

3.2 SOFTWARE DE ANÁLISE DO SINAL

O software do sistema foi desenvolvido na linguagem Delphi 3.0 (Borland International)

e é composto por vários módulos de análise. Na Figura 3.1a pode-se observar a tela de entrada e a tela principal (Figura 3.1b). A tela principal é composta por ambos os gráficos, sinal de ECG original e intervalos R-R plotados em função do tempo. Da tela principal pode-se ter acesso a análise do sinal equivalente ao teste pelo qual o arquivo foi gravado (e.g., se o sinal aberto pelo programa equivale ao registro gravado durante a realização do teste de Respiração Controlada, o botão equivalente à análise deste registro será habilitado). Esta tela também possui acesso ao banco de dados do programa, onde estão gravados os dados referentes aos pacientes participantes do projeto. Além destes botões também estão disponíveis, um botão para voltar a tela de entrada, e então sair do sistema, e um botão reservado para ser usado como trabalho futuro na implementação de aquisição do sinal no ambiente operacional Windows 95/98.

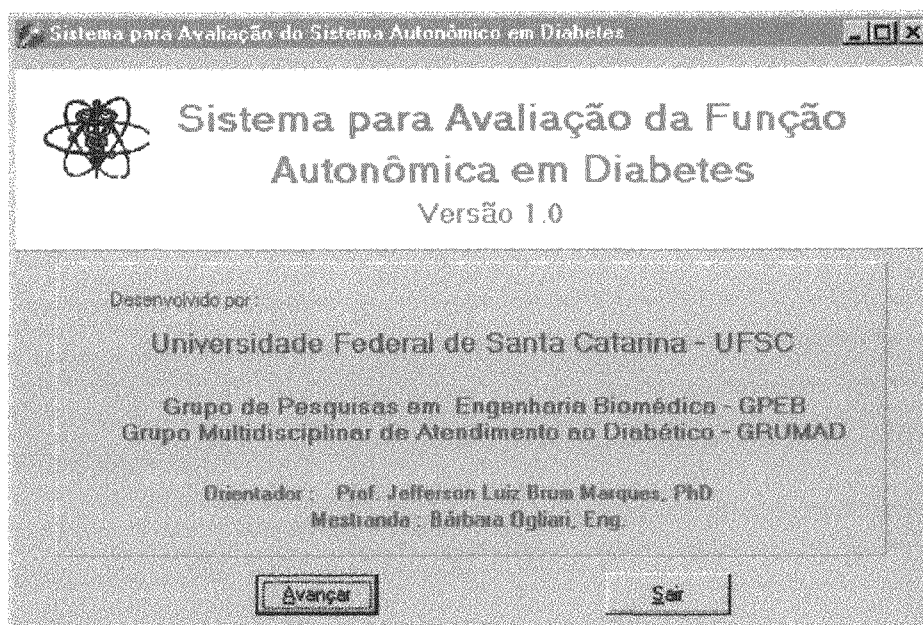


Figura 3.1a – Tela principal do sistema para avaliação da função autonômica em diabetes.

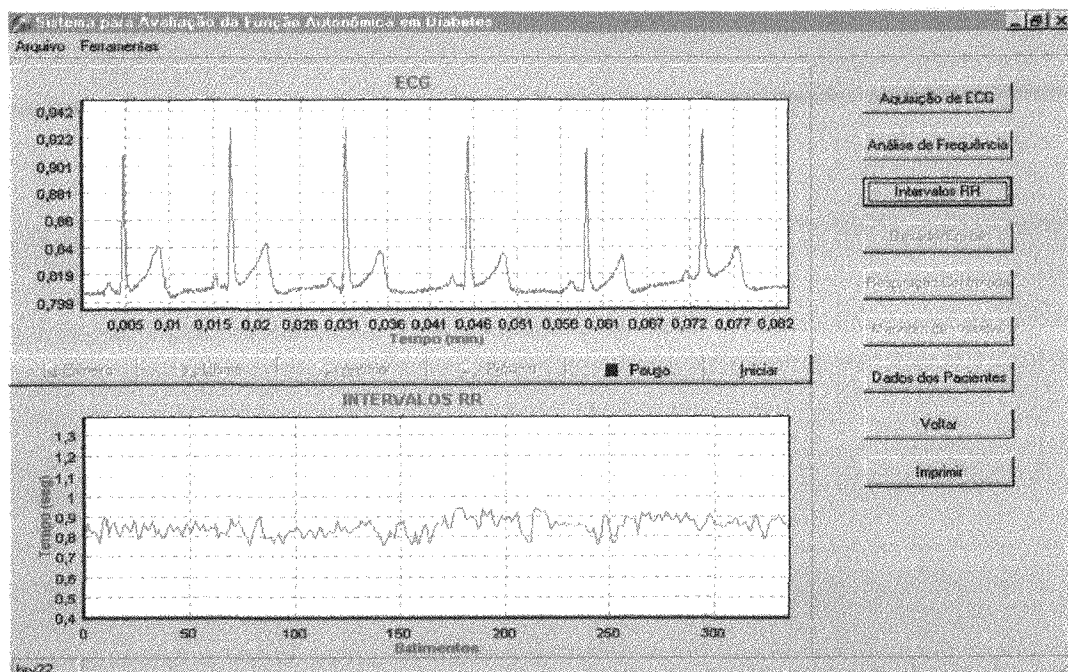


Figura 3.1b - Tela para análise do ECG e intervalos R-R.

Na Figura 3.2 é mostrada a tela gráfica com resultado da análise espectral do sinal plotada em unidades normalizadas em função da frequência que varia de zero a 0,5 Hz. Na mesma tela pode-se observar o resultado do cálculo da área nas regiões de baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz) e alta frequência (0,15 – 0,4 Hz), bem como a razão LF/HF. Desta tela também pode-se ter acesso ao banco de dados, onde estes resultados serão anexados automaticamente aos dados do respectivo paciente. A impressão destes resultados é feita através de um botão incluído à tela. Como nas demais telas do programa, esta inclui a opção de voltar na tela principal.

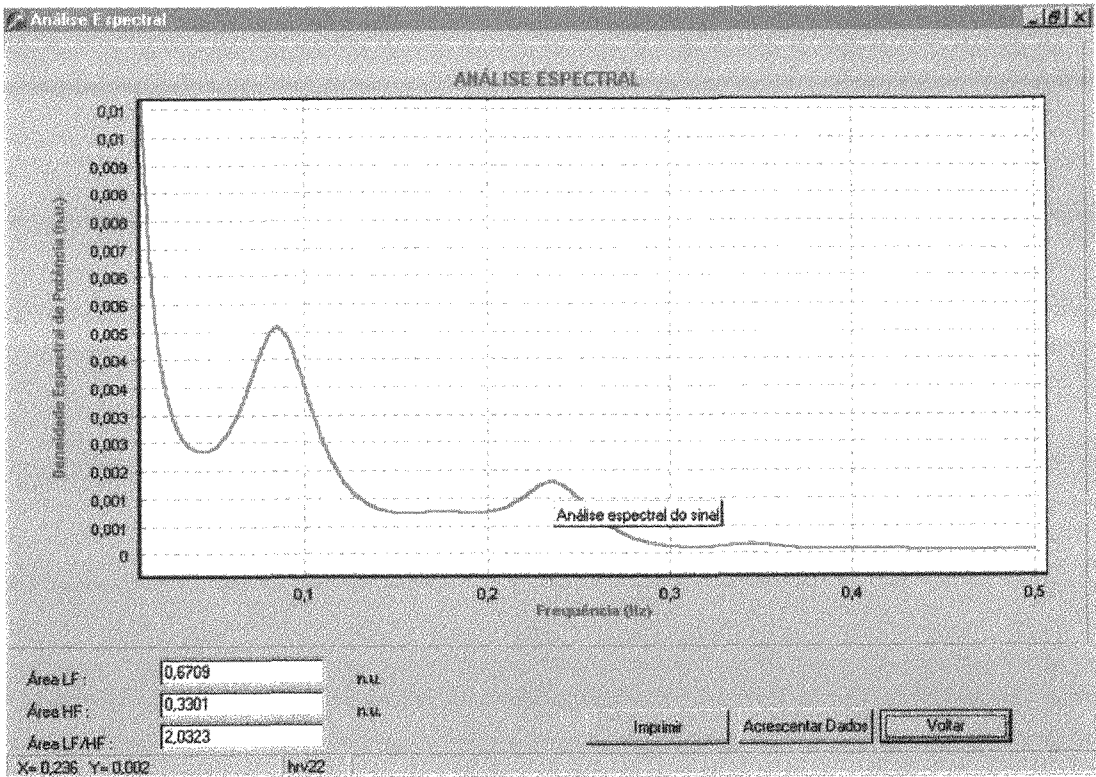


Figura 3.2 – Tela de análise do ECG por análise espectral.

Para análise no domínio do tempo, o usuário entra em uma quarta tela, que mostra os resultados padrões para comparação e anexa os resultados obtidos. Esta tela está mostrada na Figura 3.3. Do mesmo modo que a análise de frequência, estes resultados são anexados ao banco de dados automaticamente.

Testes no Domínio do Tempo

Teste	Índice do Paciente	Índices Padrões
MANOBRA DE VALSALVA	<input type="text"/>	Normal: > 1.21 Limite: 1.11 - 1.20 Anormal: < 1.10
DEITADO/EM PÉ	<input type="text" value="1.07"/>	Normal: > 1.04 Limite: 1.01 - 1.03 Anormal: < 1.00
RESPIRAÇÃO CONTROLADA	<input type="text"/>	Normal: > 15 Limite: 11 - 14 Anormal: < 10

Acrescentar Dados | Voltar

Figura 3.3 – Tela de análise dos resultados no domínio do tempo (esquerda). A direita estão os valores de referência para cada teste, respectivamente.

Banco de Dados: No banco de dados do sistema estão relacionados, por ordem de nome do arquivo, os pacientes diabéticos acompanhados pelo Grupo Multidisciplinar de Atendimento ao Diabético (GRUMAD) do HU/UFSC. Juntamente com o nome e data de nascimento dos pacientes estão, ainda incluídos, os seguintes dados:

- número do prontuário;
- arquivo de dados;
- data do teste;
- tempo de diagnóstico do Diabetes;
- tipo de Diabetes;
- glicemia no dia do teste;

- dados antropométricos: Peso e altura;
- resultados dos testes no domínio do tempo: Deitado/Em pé, Respiração Controlada e Manobra de Valsalva;
- resultado do teste no domínio da frequência: área de baixa frequência (LF), alta frequência (HF) e razão LF/HF e
- campo reservado para observações sobre o paciente, *e.g.*, complicações confirmadas, etc.

Com todos esses campos preenchidos, podemos ter dados suficientes para realizar a análise e acompanhamento sobre o estágio de neuropatia autonômica em cada paciente. A tela de banco de dados é mostrada na Figura 3.4.

Dados do Paciente

Nome: _____ N. do Portuário: _____ Arquivo de Dados: [v14]

Data de Nascimento: [21/02/56] Data do Teste: [06/04/98] Tempo de Diagnóstico: [1990] Tipo do Diabetes: _____ Glicemia no dia do teste: [225] mg %

Análise no Domínio do Tempo

Deitado/Em Pé: [1,09]

Respiração Controlada: [17]

Manobra de Valsalva: [1,21]

Dados Antropométricos

Peso: [78] Kg

Altura: [1,77] m

Complicações Confirmadas

[Empty text area]

Procurar Registro

Registro do Campo Arquivo de Dados: _____

Resultados de PA e Pulso

Pulso		Pressão Arterial	
Deitado/Pé	Deitado	Em Pé	
67	66	117	75
73	82	118	85
51	91	112	68

Diferença entre as PAs: [7] 5,3

Diferença entre pulsos: [26]

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 F1 F2 F3 F4 F5 F6 F7 F8 F9 F10 F11 F12 Esc Del Ins Tab Enter Print Exit

Figura 3.4 – Tela com banco de dados com informação/dados sobre os pacientes participantes atendidos pelo GRUMAD HU/UFSC.

3.2.1 ALGORÍTMO PARA REALIZAÇÃO DA ANÁLISE DO SINAL

Após a aquisição de dados (desenvolvida em Linguagem C), estes são gravados em arquivos binários com extensão .DAT, para serem abertos pelo sistema de análise dos dados. O diagrama de blocos do algoritmo utilizado pelo sistema para a análise dos resultados está mostrado na Figura 3.5.

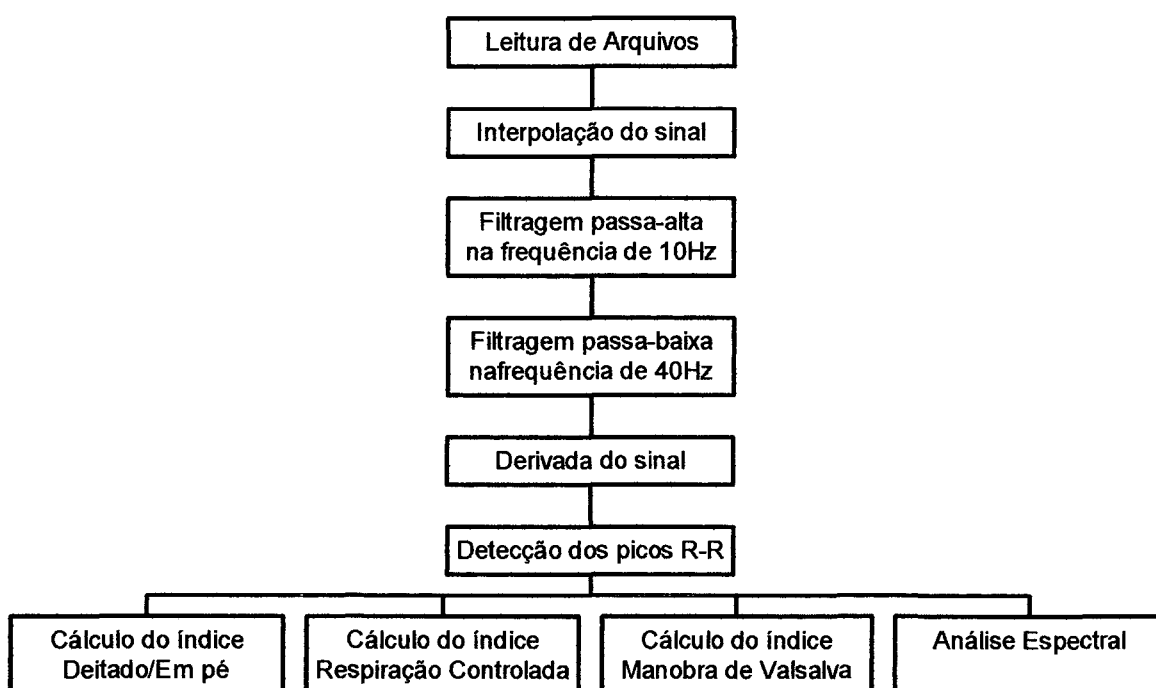


Figura 3.5 - Algoritmo utilizado pelo sistema para a análise dos resultados.

Para a obtenção da análise no domínio do tempo e análise espectral dos intervalos R-R, são realizados os seguintes passos:

3.2.1.1 - Cálculo dos intervalos R-R

Para o cálculo dos intervalos R-R foram realizado os seguintes passos:

- **Leitura de arquivos:** os arquivos gravados na aquisição, realizada em Linguagem C, são lidos pelo programa e gravados em um vetor de dados;
- **Interpolação do sinal:** o arquivo original amostrado com uma frequência de 200 Hz (*i.e.*, em cinco minutos de aquisição obtém-se 60000 pontos). Para uma melhor análise do sinal, este é interpolado com ordem cinco, tornando a frequência de amostragem cinco vezes maior (1000 Hz) e, conseqüentemente, o arquivo com 300000 pontos.

O algoritmo usado para a interpolação é o método de interpolação linear. Inicialmente representa-se o polinômio desejado da seguinte forma:

$$p(x) = L_0(x)f_0 + L_1(x)f_1 + \dots + L_n(x)f_n = \sum_{k=0}^n L_k(x)f_k$$

Equação (3.1)

$$L_k(x) = \prod_{\substack{j=0 \\ j \neq k}}^n (x - x_j) / \prod_{\substack{j=0 \\ j \neq k}}^n (x_k - x_j)$$

Neste caso, foi considerado o caso em que $n=1$, ou seja, o caso em que conheçamos dois pontos (x_0, f_0) e (x_1, f_1) . Assim sendo

$$L_0(x) = \frac{x - x_1}{x_0 - x_1} \qquad L_1(x) = \frac{x - x_0}{x_1 - x_0}$$

e,

Equação (3.2)

$$p(x) = L_0(x)f_0 + L_1(x)f_1$$

onde este é o caso comum de interpolação linear (Conte, 1975).

- **Filtro passa-alta:** o filtro escolhido foi um filtro digital IIR (*Infinite Impulse Response*), com aproximação Butterworth de 2ª ordem, com frequência de corte igual a 10 Hz. A função de transferência para este filtro é dada por (Marques, 1997):

$$H(S) = \frac{S^2}{A + BS + S^2}$$

onde,

$$A = (\pi \times f_c / f_a)^2$$

$$B = 1.414(\pi \times f_c / f_a)$$

f_c = frequência de corte do filtro

f_a = frequência de amostragem do sinal

Portanto a saída do filtro digital é igual a:

$$y(n) = \frac{x(n) - 2x(n-1) + x(n-2) - [p_2y(n-1) + p_1y(n-2)]}{p_3} \quad \text{Equação (3.3)}$$

onde

$$p_3 = (A + B + 1)$$

$$p_2 = (2A - 2)$$

$$p_1 = (A - B + 1)$$

- **Filtro passa-baixas:** o filtro passa- baixas, também é do tipo IIR, com aproximação Butterworth de 4ª ordem, com frequência de corte de 40 Hz e função de transferência dada por (Marques, 1997):

$$H(S) = \frac{A}{A + BS + CS^2 + DS^3 + S^4}$$

onde

$$A = (\pi \times f_c / f_a)^4$$

$$B = 2.613(\pi \times f_c / f_a)^3$$

$$C = 3.414(\pi \times f_c / f_a)^2$$

$$D = 2.613(\pi \times f_c / f_a)$$

f_c = frequência de corte do filtro

f_a = frequência de amostragem do sinal

A saída do filtro digital é:

$$y(n) = \{A[x(n) - 4x(n-1) + 6x(n-2) - 4x(n-3) + x(n-4)] - [p_4y(n-1) + p_3y(n-2) + p_2y(n-3) + p_1y(n-4)]\} / p_5$$

Equação (3.4)

onde,

$$p_5 = (A + B + C + D + 1)$$

$$p_4 = (4A + 2B - 2D - 4)$$

$$p_3 = (6A - 2C + 6)$$

$$p_2 = (4A - 2B + 2D - 4)$$

$$p_1 = (A - B - C - D + 1)$$

- **Primeira derivada ponderada:** a derivada do sinal é calculada da seguinte forma:

$$y(n) = x_n - x_{n-1}, \quad \text{Equação (3.5)}$$

onde n varia de dois até o número de pontos do sinal (300000), y_n é a primeira derivada do sinal filtrado x_n .

- **Deteção dos picos R-R:** primeiramente o sinal de ECG é analisado, e somente os picos das ondas QRS são conservados, o resto é levado a zero. Posteriormente é feita uma varredura no sinal e identificados os valores de tempo nos quais o sinal deixa de ser nulo. Então estes são plotados em função do número de pontos.

3.2.1.2 - Cálculo do índice do teste Deitado/Em pé

Para o cálculo deste índice é realizada uma média entre o ponto correspondente ao 15º batimento logo após ao levantar e os dois pontos posteriores e anteriores ao mesmo. O mesmo procedimento é repetido para o 30º batimento ao levantar. Só então é realizada a razão 30/15.

O resultado é expresso como a média entre as quatro razões obtidas.

3.2.1.3 - Cálculo para o índice do teste de Respiração Controlada

Como neste teste o sinal é bastante ruidoso e para o cálculo deste índice precisa-se de grande precisão, é feita uma pré-filtragem do sinal usando-se um filtro de média móvel de três

termos (*i.e.*, cada amostra (x) do sinal é a média aritmética entre o ponto original correspondente e duas amostras anteriores):

$$y(n) = \frac{x(n) + x(n-1) + x(n-2)}{3} \quad \text{Equação (3.6)}$$

Para calcular as frequências máximas e mínimas do sinal no período de respiração controlada, é realizado a derivada do sinal neste período. Após encontrados estes pontos, é desfeita a média móvel para que os reais valores de máximo e mínimo sejam encontrados.

Para cada período de respiração controlada é feita a média entre as diferenças de frequências máximas e mínimas. O resultado é a média entre os índices de cada período.

3.2.1.4 - Cálculo do índice do teste Manobra de Valsalva

Pelo mesmo motivo anterior, este cálculo também usa filtragem de média móvel. O menor intervalo R-R durante o procedimento é determinado, bem como o maior intervalo imediatamente após o procedimento. A média móvel é desfeita e então é realizada a divisão menor intervalo/maior intervalo.

O resultado é expresso como a média entre quatro procedimentos consecutivos.

3.2.1.5 - Análise Espectral do Sinal de Variabilidade da Frequência Cardíaca

A estimação espectral de sinais (aleatórios e determinísticos) é frequentemente realizada por procedimentos baseados na transformada rápida de Fourier (FFT). No entanto, para certas aplicações a estimação espectral via modelamento autoregressivo (AR) é mais indicada, uma vez que o método baseado na FFT possui limitações, tais como na resolução espectral (Kay e Marple, 1981).

Análise Espectral Via Modelagem Auto-Regressiva

O modelo AR é definido por:

$$\begin{aligned}
 x(k) &= -a_1x(k-1) - a_2x(k-2) - \dots - a_px(k-p) + e(k) & \text{Equação (3.7)} \\
 &= -\sum_{n=1}^p a_n x(k-n) + e(k) \\
 k &= 1, 2, \dots, N
 \end{aligned}$$

onde $x(k)$ é o sinal auto-regressivo, $e(k)$ em geral é um ruído branco, a_1, a_2, \dots, a_p são coeficientes de um filtro recursivo e p a ordem do modelo. No caso deste projeto a ordem de p foi fixada em 18, como ordem otimizada para o propósito da análise. Quando o modelo AR é utilizado na estimação espectral, os coeficientes deste filtro são estimados para que o espectro da densidade de potência do sinal de saída do filtro se aproxime do espectro do sinal analisado. O modelo AR também pode ser utilizado para predição de sinal através de amostras anteriores, neste caso $e(k)$ representa o erro de predição do modelo (Borehi *et al.*, 1994).

A função de transferência do filtro, $H(z)$, obtida através da transformada Z da Equação (3.7), onde $X(z)$ e $E(z)$ correspondem, respectivamente, a transformada Z de $x(k)$ e de $e(k)$, é dada por:

$$H(z) = \frac{X(z)}{E(z)} = \frac{1}{1 + \sum_{n=1}^p a_n z^{-n}} \quad (3.8)$$

O espectro de potência, $S(f)$ (f em Hz), de um filtro linear com uma função de transferência dada por (3.8), considerando como entrada um ruído branco de média zero e variância σ^2 , pode ser expresso por:

$$S(f) = \frac{\sigma^2 \Delta t}{\left| 1 + \sum_{n=1}^p a_n e^{-(2\pi j f n \Delta t)} \right|^2}, \quad (3.9)$$

onde Δt é o intervalo de amostragem (Kay e Marple, 1981). O número máximo de picos no espectro depende do número de coeficientes e a localização destes picos é determinada pela posição dos pólos complexos de (z) no plano z (Jansen *et al.*, 1981), a frequência é limitada pelo intervalo de Nyquist, $-1/(2\Delta t) \leq f \leq 1/(2\Delta t)$.

Estimação dos Parâmetros AR

Esta aproximação utiliza uma combinação de estimativas lineares futuras e atrasadas. Para um processo AR(p) a estimativa futura é,

$$\hat{x} = - \sum_{k=1}^p a_k x_{n-k} \quad \text{Equação (3.10)}$$

A estimativa é futura no sentido que a predição dos dados amostrados é uma soma ponderada de amostras prévias (Marques, 1994).

E, a estimativa atrasada ótima é dada por,

$$\hat{x} = - \sum_{k=1}^p a_k^* x_{n=k} \quad \text{Equação (3.11)}$$

onde os coeficientes $[a_k]$ são os parâmetros AR. De outro modo a mínima predição do erro de potência é justamente a variância de ruído branco σ^2 . O Método de Covariância Modificada (MCM) estima os parâmetros AR minimizando a média das estimativas futuras e passadas das potências de erro, *i.e.*,

$$\hat{\rho} = \frac{1}{2}(\hat{\rho}^f + \hat{\rho}^a) \quad \text{Equação (3.12)}$$

Onde ρ^f e ρ^a são estimativas futuras e passadas das potências de erro, respectivamente, e são dadas por:

$$\hat{\rho}^f = \frac{1}{k-1} \sum_{n=p}^{k-1} \left| x_n + \sum_{i=1}^p a_i x_{n-i} \right|^2 \quad \text{Equação (3.13)}$$

$$\hat{\rho}^a = \frac{1}{k-p} \sum_{n=0}^{k-1-p} \left| x_n + \sum_{i=1}^p a_i^* x_{n-i} \right|^2$$

Os somatórios são somente sobre estimativas de erro que envolvem dados amostrados observados. A minimização da Equação (3.11) é concluída diferenciando ρ com respeito as partes reais e imaginárias de a_i para $i = 1, 2, \dots, p$, produzindo os parâmetros AR como solução da equação. Tirando vantagem do gradiente de relacionamento complexo a Equação (3.14) é obtida (Marques, 1994).

$$\frac{\partial \hat{\rho}}{\partial a_j} = \frac{1}{k-p} \left[\sum_{n=p}^{k-1} \left(x_n + \sum_{i=1}^p a_i x_{n-i} \right) x_{n-j}^* + \sum_{n=0}^{k-1-p} \left(x_n^* + \sum_{i=1}^p a_i^* x_{n+i}^* \right) x_{n+j} \right] = 0 \quad \text{Equação (3.14)}$$

Simplificando, a equação (3.13) torna-se,

$$= \sum_{i=1}^p \hat{a}_i \left(\sum_{n=p}^{k-1} x_{n-i} x_{n-j}^* + \sum_{n=0}^{k-1-p} x_{n+i}^* x_{n+j} \right)$$

Equação (3.15)

$$= - \left(\sum_{n=p}^{k-1} x_n x_{n-j}^* + \sum_{n=0}^{k-1-p} x_n^* x_{n+j} \right),$$

para $j = 1, 2, \dots, p$

Seja,

$$C[j, k] = \frac{1}{2(k-p)} \left(\sum_{n=p}^{k-1} x_n x_{n-j}^* + \sum_{n=0}^{k-1-p} x_n^* x_{n+j} \right) \quad \text{Equação (3.16)}$$

Assim, a equação (3.14) pode ser escrita em matriz rotacional como,

$$\begin{bmatrix} C_{1,1} & C_{1,2} & \cdots & C_{1,p} \\ C_{2,1} & C_{2,2} & \cdots & C_{2,p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{p,1} & C_{p,2} & \cdots & C_{p,p} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \hat{a}_1 \\ \hat{a}_2 \\ \vdots \\ \hat{a}_p \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} C_{1,0} \\ C_{2,0} \\ \vdots \\ C_{p,0} \end{bmatrix} \quad \text{Equação (3.17)}$$

A estimativa da variância de ruído branco é,

$$\hat{\sigma}^2 = C_{0,0} + \sum_{i=1}^p \hat{a}_i C_{0,i} \quad \text{Equação (3.18)}$$

Onde $C_{j,k}$ a auto correlação estimada, é definida pela equação (3.15).

A matriz dada pela Equação (3.17) é Hermitian, *i.e.*, $C_{kj} = C_{jk}^*$, e definida positiva. Assim, a decomposição Cholesky pode ser usada para solução da equação linear. Um rápido e mais computacionalmente eficiente algoritmo para a solução da equação normal de covariância modificada de predição linear pode ser encontrada em Marple (1980).

Este método de estimação de parâmetros AR foi originalmente proposto por Nuttall (1976), que denominou-o de método *Forward-Backward* e também, independentemente, por Ulrich e Clayton (1976) que o chamaram-no de Aproximação de Mínimo Quadrado.

3.3 HARDWARE DO SISTEMA

O sistema de aquisição de ECG é composto por três unidades. A primeira que contém o circuito de amplificação e condicionamento do sinal, a segunda que contém o circuito de conversão analógico para digital do sinal e por último a fonte de alimentação. A Figura 3.6 ilustra o diagrama em blocos do hardware implementado.

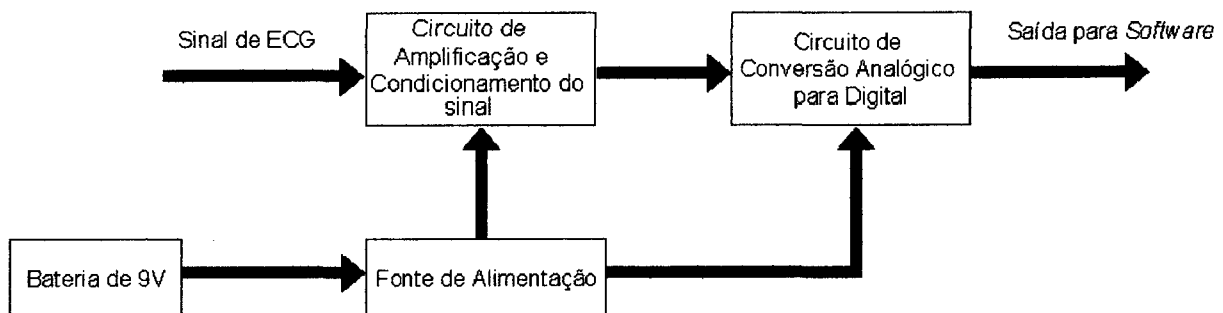


Figura 3. 6 – Diagrama de blocos do sistema implementado para aquisição do sinal de ECG.

3.3.1 CIRCUITO DE AMPLIFICAÇÃO E CONDICIONAMENTO DO SINAL

A Figura 3.7 mostra o diagrama de blocos do estágio de amplificação e condicionamento.

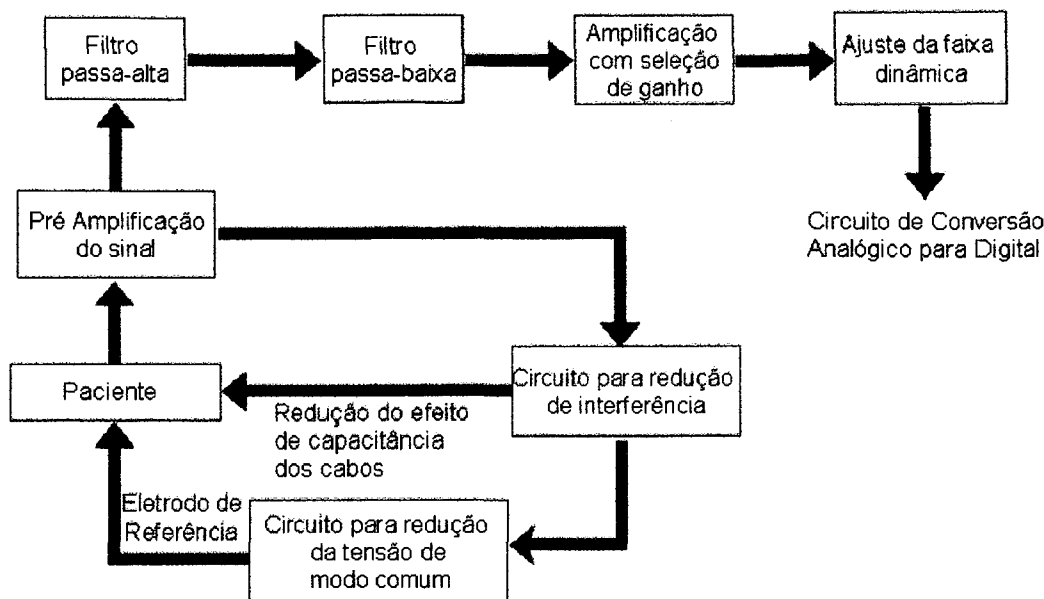


Figura 3.7 – Diagrama de blocos da unidade de amplificação e condicionamento do sinal de ECG.

Pré - Amplificação

Este estágio utiliza um amplificador de instrumentação INA 118 (Burr-Brown International), onde responde com a diferença entre os dois sinais de entrada.

Entre suas características o INA 118 inclui:

- tensão de *offset* de 1 mV;
- rejeição de modo comum típica de 115 dB;
- corrente quiescente de 1 mA.

Os resistores entre os pinos 1 e 8, os quais determinam o ganho do amplificador de instrumentação, são utilizados para obter um sinal que é uma boa aproximação da média dos

sinais de entrada. Para o amplificador INA 118 o cálculo do resistor R_g é feito da seguinte forma:

$$G = 1 + \frac{50K}{R_g}$$

Para a obtenção do ganho desejado de 100, o valor da resistência R_g é 500Ω . Este sinal é levado ao circuito de redução de tensão de modo comum e circuito de guarda, descritos no próximo item. Este bloco é mostrado na Figura 3.8 abaixo.

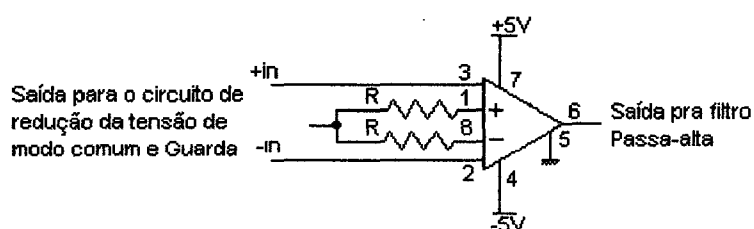


Figura 3.8 – Circuito Pré-Amplificador.

Filtro Passa – Alta

Este bloco consiste em um filtro de 3ª ordem Butterworth passa-alta (com frequência de corte de 0,05 Hz). O filtro de 3ª ordem é composto por um filtro de 1ª ordem com ganho de 10, em cascata com um filtro Butterworth de 2ª ordem com ganho de 1,5895. Os resistores e capacitores projetados para as duas seções possuem os mesmos valores, e são determinados pela

Equação (3.18):

$$RC = \frac{1}{2\pi f_c} \quad \text{Equação (3.18)}$$

Onde f_c é a frequência de corte desejada para o respectivo filtro.

$$f_c = 0,05 \text{ Hz}$$

$$RC = 3,18$$

Valores escolhidos para R e C:

$$R = 680 \text{ K}\Omega$$

$$C = 4,7 \text{ }\mu\text{F}$$

O Amplificador Operacional usado é o LT 1114 (Linear Technology Incorporation). A Figura 3.90 mostra o filtro projetado.

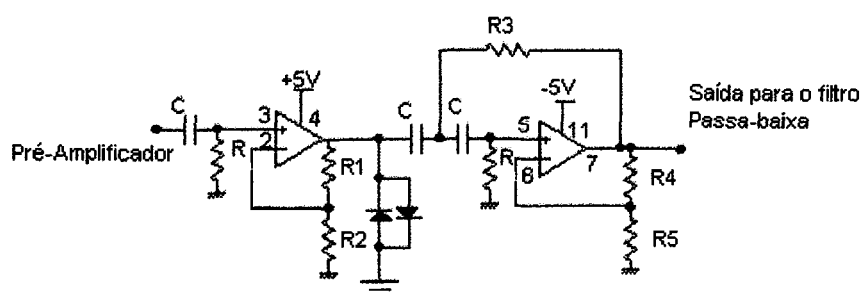


Figura 3. 9 – Filtro Butterworth de 3ª ordem passa-alta.

Filtro Passa-Baixa

Este filtro é composto de dois filtros Butterworth de 2ª ordem em cascata, com ganhos de 1,15 e 2,23, respectivamente, formando um filtro passa-baixa Butterworth de 4ª ordem, com frequência de corte de 125 Hz.

Como:

$$RC = \frac{1}{2\pi f_c}$$

$$RC = 1,269 \times 10^{-3}$$

Sendo:

$$R = 27 \text{ K}\Omega \text{ e}$$

$$C = 47 \text{ nF}$$

Assim como o filtro anterior, este também utiliza o Amplificador Operacional LT 1114 (Linear Technology Incorporation), e está mostrado na Figura 3.10 abaixo:

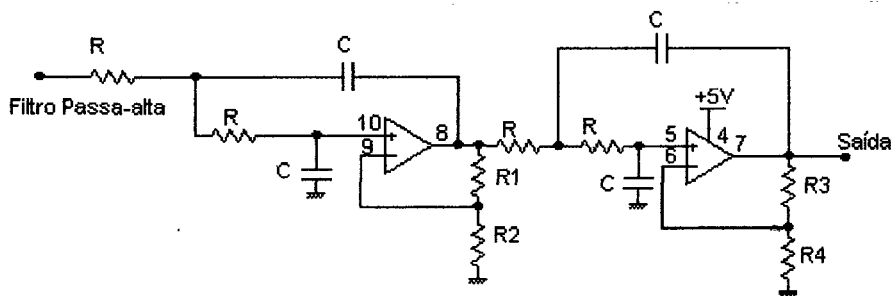


Figura 3. 10 – Filtro Butterworth passa-baixa de 4ª ordem.

Amplificação com Seleção de Ganho

Nesta seção, o sinal é amplificado de acordo com o ganho necessário, ajustado por chave analógica. Este circuito utiliza um Amplificador Operacional LT 1112 (Linear Technology Incorporation) e possui seu ganho variado conforme seleção dos resistores. Ele possui a opção de ganho de 2,25, 3, 3,5, com valores de resistores de realimentação (R_f) de 15K Ω , 24K Ω e 30K Ω , respectivamente. E o resistor R_i de entrada é igual a 12K Ω .

A tensão de desvio (tensão de *offset*), é reduzida com o circuito mostrado na Figura 3.11,

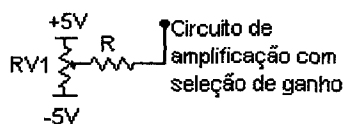


Figura 3.11 – Circuito auxiliar, o qual ajuda a reduzir a tensão de offset.

onde o potenciômetro é regulado para que a saída seja uma tensão de 0V, quando a entrada for nula. E o resistor conectado ao terminal positivo do amplificador operacional é igual a 150 K Ω .

O circuito amplificador é mostrado na Figura 3.12.

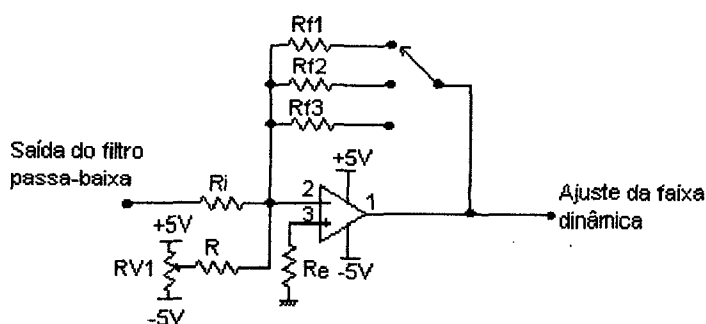


Figura 3.12 - Projeto do amplificador incluindo seleção de ganho e ajuste de offset.

Ajuste da Faixa Dinâmica

Neste circuito é usado o amplificador operacional MAX 495 (Maxim Integrated Products), que torna a tensão de entrada de $-5V$ à $+5V$, em $+4,096$ à $0V$. Isto porque o conversor A/D (visto a seguir) só irá converter tensões positivas, e possui sua tensão de

referência igual a 4,096V.

O circuito usa resistores de $33\text{K}\Omega$ em série com potenciômetros na sua entrada e um resistor de $15\text{K}\Omega$ em sua realimentação. A faixa dinâmica da tensão de saída é regulada por valores de resistência ajustados nos potenciômetros.

Algumas características do amplificador MAX 495 são:

- tensão de *offset* de $200\text{ }\mu\text{V}$;
- rejeição de modo comum típica de 90 dB.

O circuito de ajuste da faixa dinâmica do sinal é mostrado na Figura 3.13 a seguir.

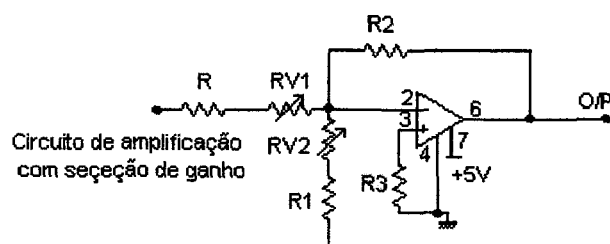


Figura 3.13 – Circuito de ajuste da faixa dinâmica do sinal, o qual transforma a faixa de tensão de entrada de -5V à $+5\text{V}$ em $+4,096$ a 0V na saída.

3.3.2 CIRCUITO PARA REDUÇÃO DA TENSÃO DE MODO COMUM:

A redução da tensão de modo comum é importante para diminuir a interferência causada

pelas diferenças de impedâncias nos eletrodos. Esta é uma solução prática para reduzir o efeito divisor de potencial.

O circuito usado reduz a tensão de modo comum minimizando a capacitância entre o paciente e o terra e capacitância de isolamento. Para isso é usado um amplificador que tem como entrada a média do sinal de entrada (tensão de modo comum), um resistor na ordem de $M\Omega$ e uma realimentação com um capacitor pequeno (nF). Pode-se obter uma redução de até 50 dB na tensão de interferência. Além disso, o uso deste circuito proporciona a vantagem de proteção ao paciente devido a uma grande impedância entre este e o terra. O maior problema associado a este circuito é o seu potencial para tornar-se instável.

Na Figura 3.14 pode-se ver o circuito descrito.

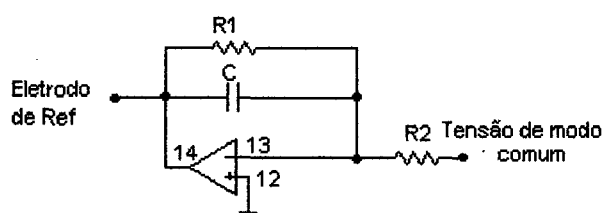


Figura 3.14 – Diagrama esquemático de uma medição bioelétrica com circuitos para reduzir interferência de modo comum.

3.3.3 REDUÇÃO DA INTERFERÊNCIA DE CORRENTES NOS CABOS DOS ELETRODOS

Nos cabos que transmitem o sinal de entrada, existe um efeito de capacitância entre a

malha de proteção e o fio interno devido a diferença de tensões entre estes. Para a solução deste tipo de interferência é realimentado à proteção de todos os cabos a média do sinal de entrada (tensão de modo comum).

Este circuito de guarda também garante a estabilidade para o circuito de redução de modo comum.

A implementação correta das técnicas discutidas anteriormente, tal como os circuitos de guarda e redução de tensão de modo comum, podem ajudar a reduzir interferências AC, consideravelmente. A Figura 3.15 ilustra o circuito implementado.

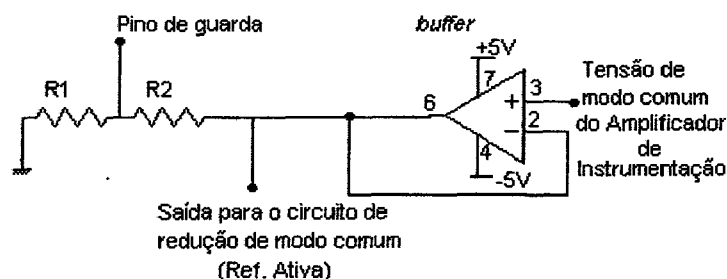


Figura 3.15 – Circuito de guarda para redução de interferência devido ao efeito de capacitância nos cabos de medição.

3.3.4 CIRCUITO DE CONVERSÃO

O circuito de conversão é composto por dois blocos principais: Conversor A/D e interface isolada. A Figura 3.16 ilustra o diagrama em blocos do circuito de conversão.

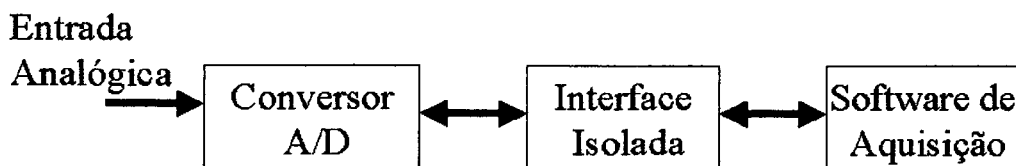


Figura 16 – Diagrama de blocos do circuito de conversão.

Conversor Analógico para Digital (AD)

Esta seção utiliza o conversor analógico para digital MAX 187 (Maxim Integrated Products). O MAX 187 usa uma entrada *track/hold* (T/H) e registrador de aproximação sucessiva para converter um sinal de entrada de 0V para a faixa de tensão de referência em 10 μ s, incluindo o tempo de aquisição T/H. O conversor analógico para digital de 12-bit serial MAX 187 (conversor) opera com uma fonte simples de +5V e aceita uma entrada analógica de 0V a 5V. Este A/D de aproximação sucessiva apresenta um tempo de conversão de 8,5 μ s, um rápido *track/hold* (1,5 μ s) e uma interface serial de 3 linhas de I/O (*Input/Output*) de alta velocidade. O MAX 187 possui referência interna, a qual é ajustada para 4,096V. A interface serial requer somente três linhas digitais, SCLK, CS e DOUT, e fornece fácil interface com microprocessadores.

Uma conversão é inicializada pela tensão no pino CS mudando de alto (5V) para baixo (0V). O resultado da conversão é avaliado com DOUT no formato serial unipolar. Um bit alto, sinalizando o fim da conversão (EOC), seguido pelos bits de dados (MSB primeiro), constitui o fluxo de dados do sinal. Este processo é mostrado na Figura 3.17 abaixo na forma de diagrama de tempo. E, a Figura 3.18 mostra a montagem do circuito de conversão.

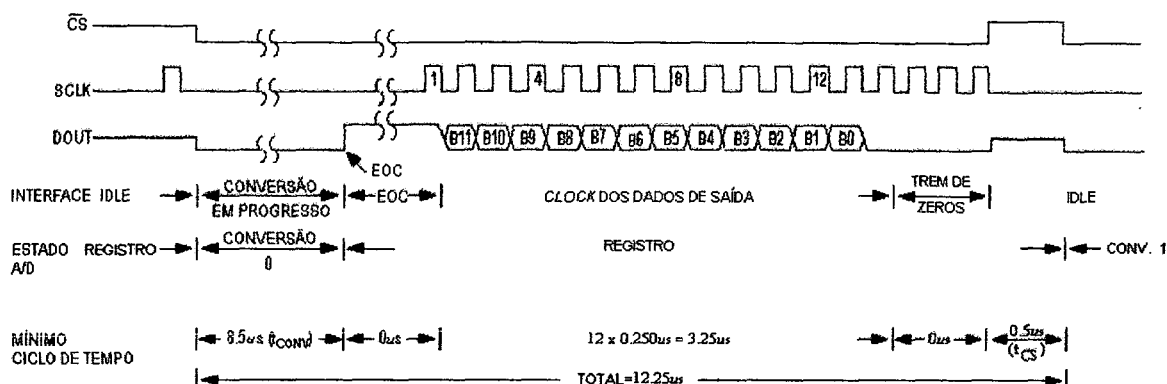


Figura 3. 17 – Operação do MAX 187. Relações temporais.

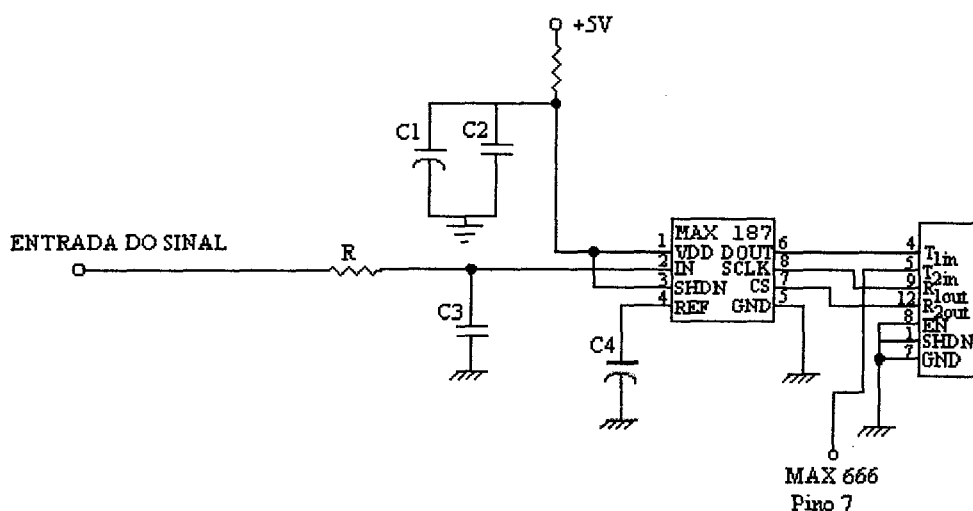


Figura 3.18 - Conversor ADC MAX 187, com suas pinagens e montagem do circuito.

Interface Isolada

Para serem evitados ruídos e fornecer maior segurança ao paciente, todo circuito é isolado da saída. Para isto foram usados dois componentes MAX 250 e MAX 251 (Maxim Integrated Products), transmissores/receptores RS-232 isolados. Por serem combinadas muitas funções nestes dois *chips*, o custo e complexidade necessárias para uma interface digital isolada

é bastante reduzida. São necessários, para esta interface, apenas quatro optoacopladores, quatro capacitores, um diodo e um pequeno transformador de isolamento, como mostra a Figura 3.19. Como optoacopladores foram usados dois HCPL 2531 (Hewlett Packard), compatível com o dual 6N136. Algumas características de acoplamento do HCPL 2531 são:

- razão de transferência de acoplamento típica de 24%;
- tensão de isolamento igual a 2500 Vrms.

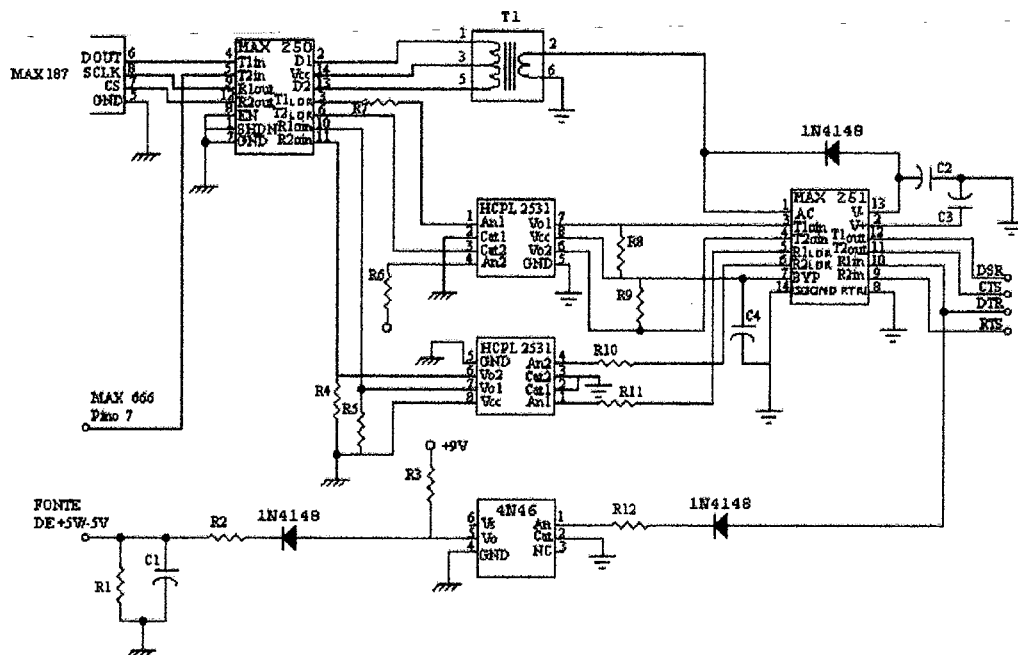


Figura 3. 19 – Circuito de isolamento, pinagem e montagem entre os componentes utilizados.

3.3.5 FONTE DE ALIMENTAÇÃO DE +5V/-5V

Para se construir uma fonte de alimentação de +5V/-5V a partir de uma bateria de 9V foi utilizado o circuito descrito a seguir. Com o ICL 7660 foi possível obter uma tensão de saída de -9V a partir da entrada de +9 V da bateria. Para isto foi utilizado na montagem três capacitores, um de 100 pF, e dois de 100 μ F, conforme Figura 3.20.

Para a saída de +5V foram usados dois MAX 666 (Maxim Integrated Products). O primeiro alimenta somente o componente isolador MAX 250, necessitando de alimentação direta da fonte por possuir um oscilador interno, que gera ruído de alta frequência no sinal de saída e dificulta o funcionamento da parte digital. O segundo MAX 666 alimenta todo o restante do circuito. Para o funcionamento do MAX 666, são necessários uma tensão de entrada de +9V e um sinal no pino SHDN $< 0,3$ V (obtido a partir de um sinal digital alto gerado por software).

A saída de -5V foi gerada pelo componente MAX 664 (Maxim Integrated Products) que possui o princípio de funcionamento básico semelhante ao MAX 666, mas necessita como sinais de entrada -9V (gerado pelo inversor ICL 7660) e um sinal no pino SHDN $> 0,3$ V. Para a obtenção deste sinal, faz-se a inversão do sinal utilizado no MAX 666 com auxílio de um JFET tipo N.

Para o circuito completo é necessário um optoacoplador 4N46 que transforma o sinal de entrada alto em baixo, para iniciar o funcionamento dos componentes MAX 666 e MAX 664, e um capacitor em paralelo com um resistor para proporcionar um atraso no sinal vindo da porta serial (utilizado para gerar o *clock* do A/D). O circuito da fonte de alimentação está mostrado na Figura 3.20.

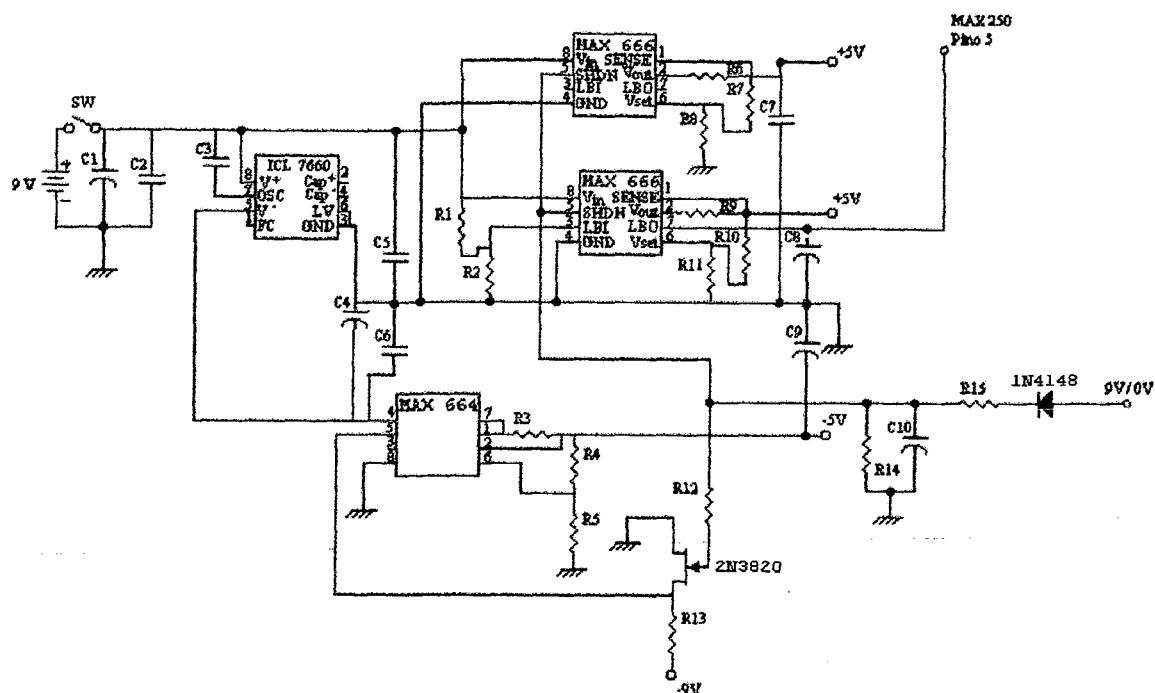


Figura 3.20 – Fonte de alimentação +5V/-5V.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados da aquisição do sinal de ECG e dos algoritmos usados para análise da variabilidade da frequência cardíaca.

Primeiramente, na Figura 4.1, é apresentado o sinal de ECG original, adquirido no sistema operacional DOS e aberto pelo software de análise programado em linguagem Delphi 3.0. Na Figura 4.2 pode-se observar o mesmo sinal de ECG filtrado nas frequências abaixo de 10 Hz e acima de 40Hz.

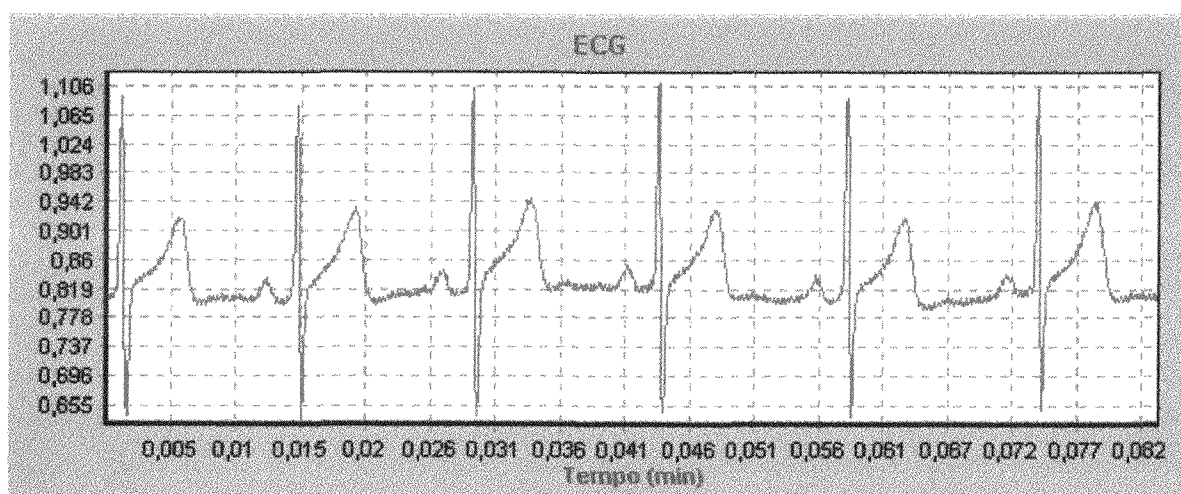


Figura 4.1 – Sinal de ECG original, antes da filtragem digital.

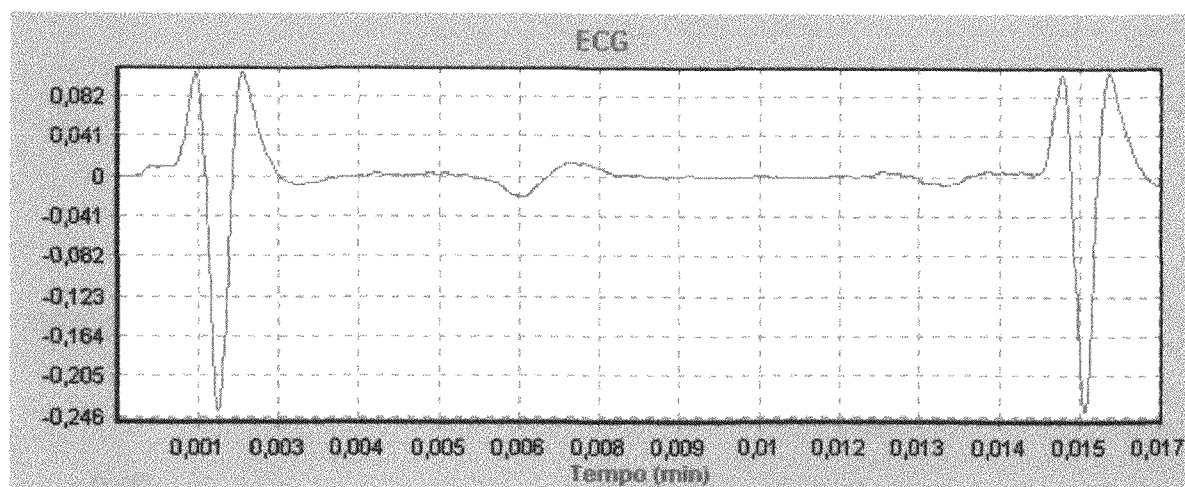


Figura 4.2 – Sinal de ECG filtrado nas frequências de 10Hz e 40Hz.

Após a filtragem é realizada a detecção dos picos R-R, o qual fornece o sinal mostrado na Figura 4.3.

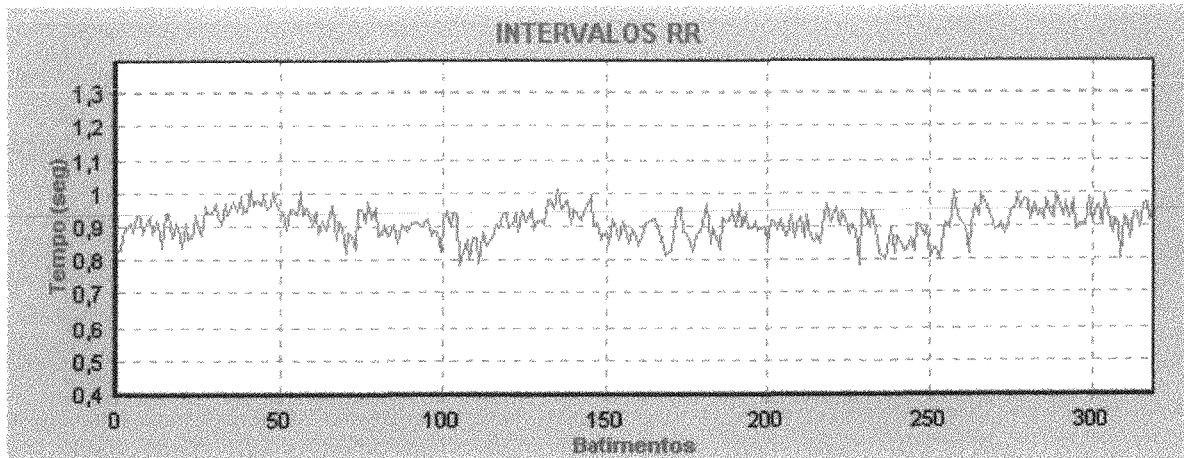


Figura 4.3 – Sinal de intervalo dos picos R-R em função do tempo.

Para demonstrar o desempenho dos filtros nas frequências de interesse, será aplicado ao sistema um sinal contendo a soma de três senoides com frequências de 0,1, 20 e 70 Hz. Este sinal está apresentado na Figura 4.4. Já na Figura 4.5 é mostrado o resultado da filtragem (faixa de 10-40Hz), contendo somente o sinal senoidal de 20 Hz.

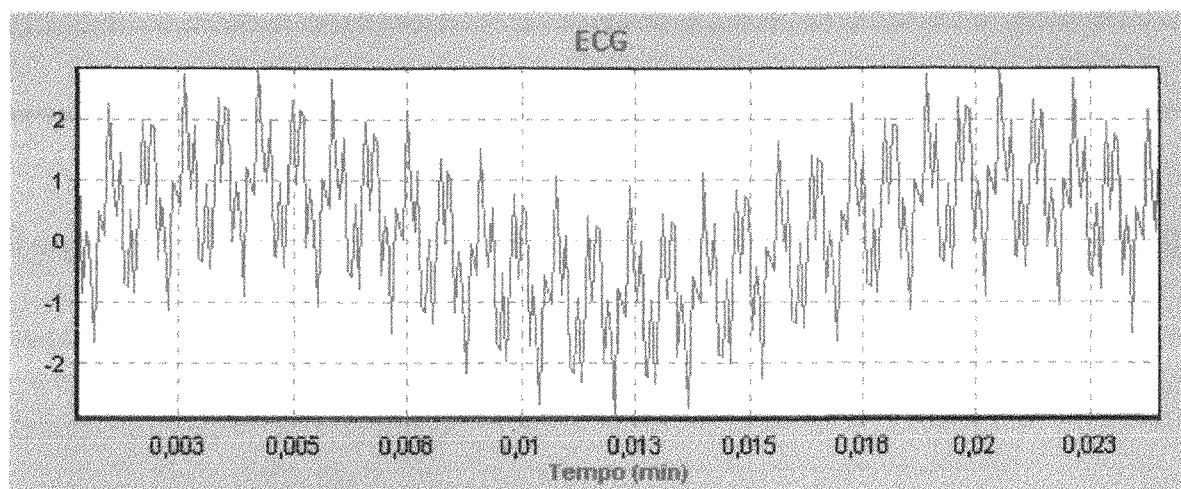


Figura 4.4 – Sinal senoidal com frequências de 0,1, 20 e 70 Hz.

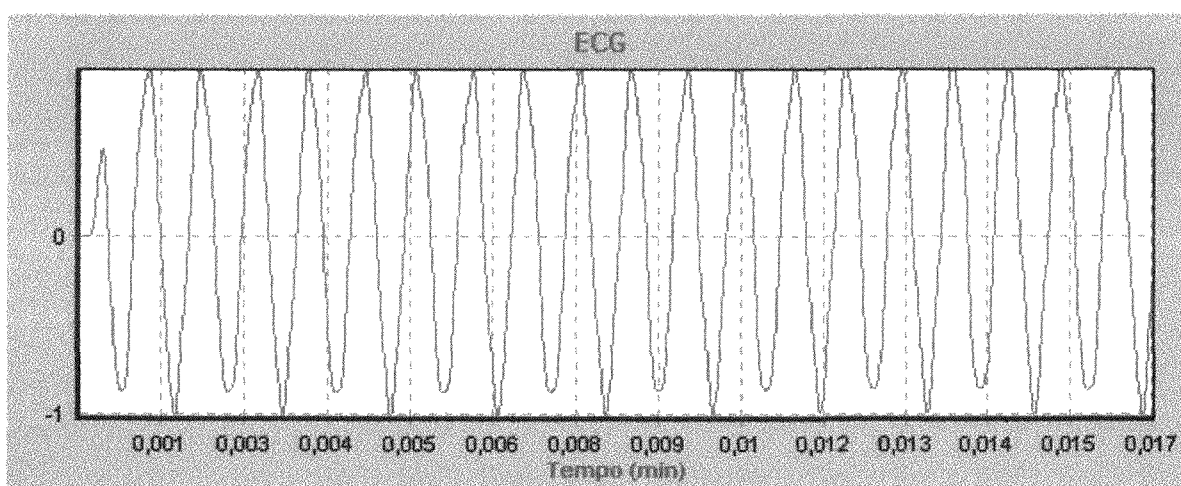


Figura 4.5 – Sinal senoidal filtrado. Passa-alta de 10Hz e passa-baixa de 40Hz. Apenas a componente de 20Hz é preservada.

Na análise no domínio do tempo, foi utilizado o algoritmo de média móvel para diminuir o ruído presente no sinal de intervalos R-R. Nas Figuras 4.6 e 4.7 são apresentados o sinal original para o teste de respiração controlada e o mesmo sinal filtrado, respectivamente. Nas Figuras 4.8 e 4.9 é apresentado o sinal original para o teste Manobra de Valsalva e o mesmo sinal filtrado, respectivamente.

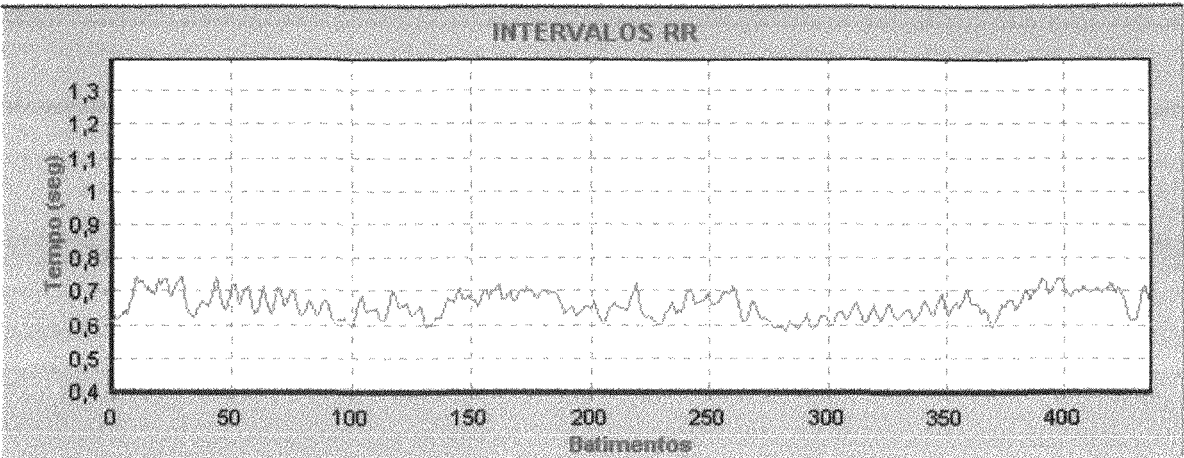


Figura 4.6 – Intervalos R-R para o teste de Respiração Controlada, original.

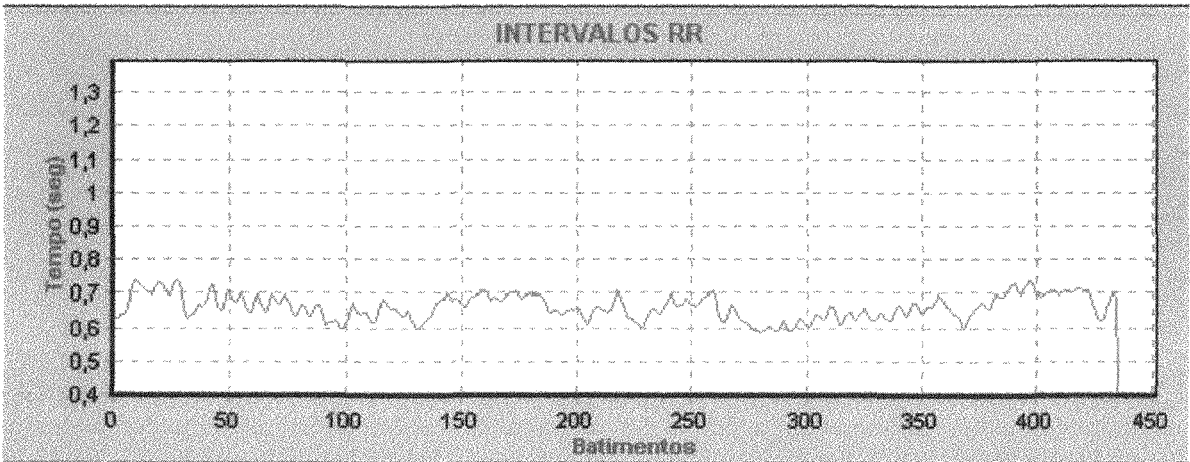


Figura 4.7 – Intervalos R-R do teste de Respiração Controlada, filtrado, com um filtro de média móvel de 3 termos.

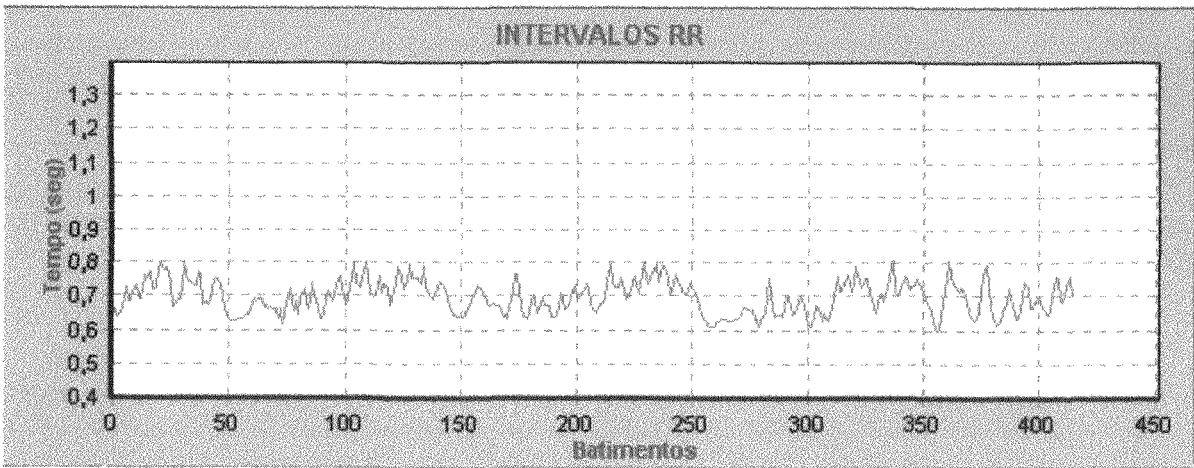


Figura 4.8 – Intervalos R-R para o teste Manobra de Valsalva, original.

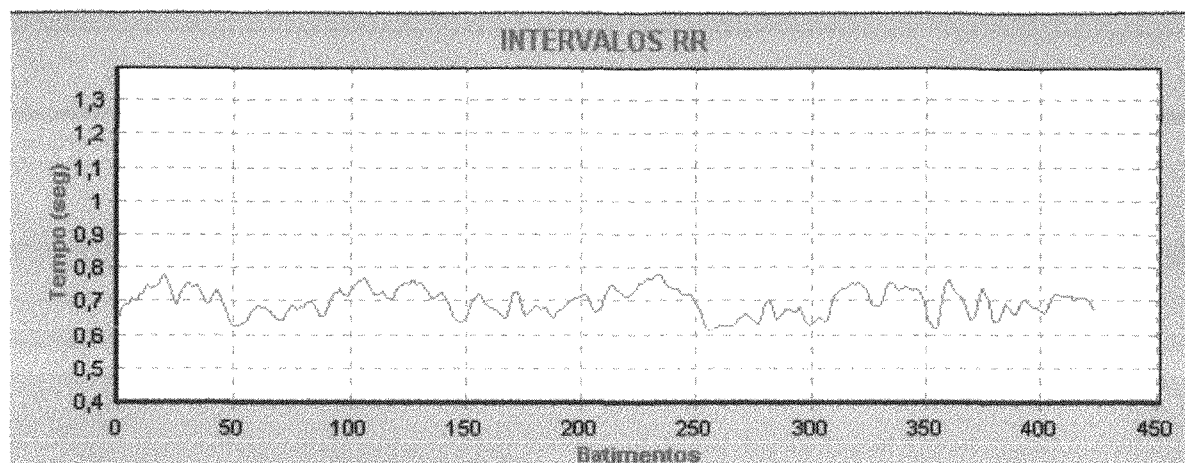


Figura 4.9 – Intervalos R-R do teste Manobra de Valsalva, filtrado com um filtro de média móvel de três termos.

Para validar a análise no domínio da frequência, foi realizada a análise espectral em um sinal senoidal com frequência de 0,01 Hz. Esta frequência foi escolhida porque quanto menor este valor, melhor a resolução do sinal senoidal gerado pelo programa em Delphi 3.0, para a mesma frequência de amostragem dos intervalos R-R. Na Figura 4.10 está mostrado o sinal a ser feita análise espectral, e na Figura 4.11 está mostrada a análise espectral do sinal senoidal.

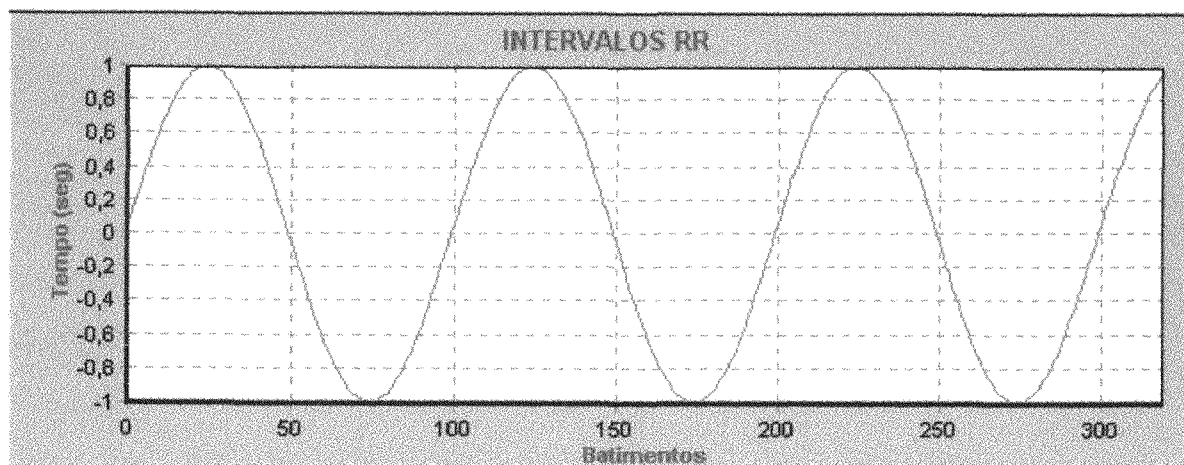


Figura 4.10 – Sinal senoidal com frequência de 0.01 Hz para ser realizada análise espectral.

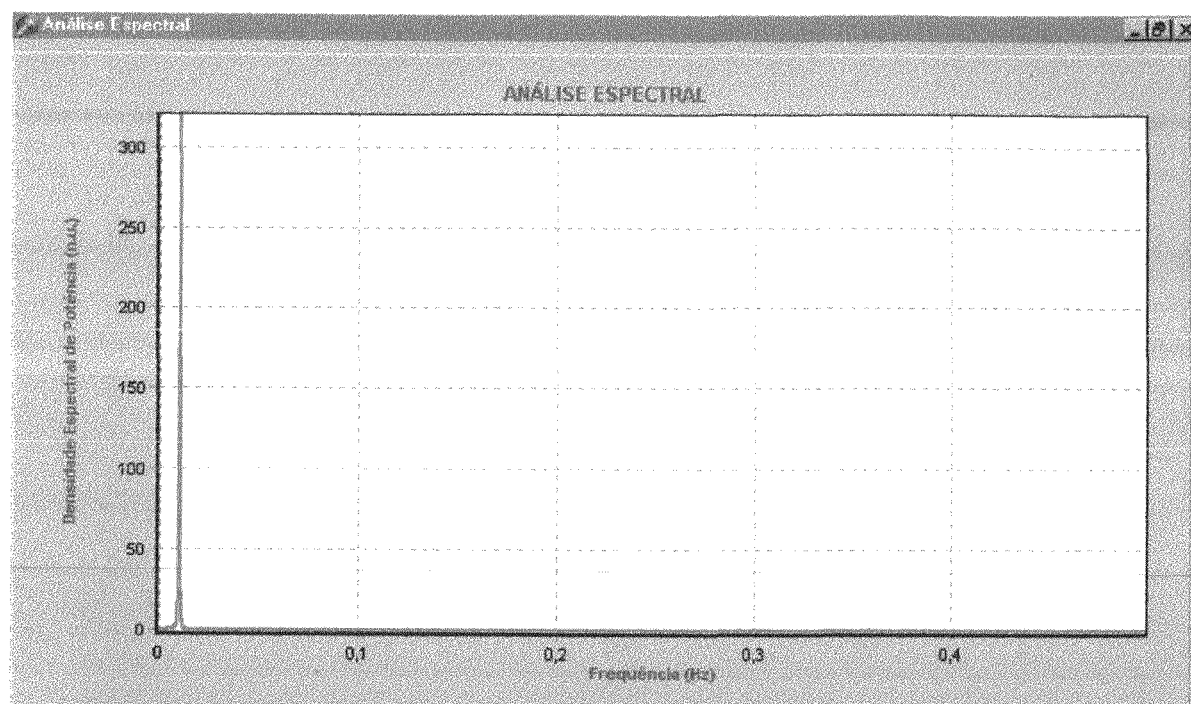


Figura 4.11 – Análise espectral do sinal senoidal de 0,01 Hz.

CAPÍTULO V

APLICAÇÃO PRÁTICA DO SISTEMA

DESENVOLVIDO

5. APLICAÇÃO PRÁTICA DO SISTEMA DESENVOLVIDO

Para uma validação do sistema desenvolvido foi realizada a aplicação do sistema para análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes acompanhados pelo GRUMAD. Estes resultados foram registrados e comparados a resultados padrões encontrados na literatura. Se verificada alguma disfunção, estes pacientes serão melhor analisados pelos profissionais da área, e então, encaminhados a um profissional de cardiologia.

5.1 INTRODUÇÃO

Para a detecção precoce de complicações do Diabetes Mellitus, está sendo realizado um estudo sobre um método de diagnóstico de neuropatia autonômica através da análise da variabilidade da frequência cardíaca.

Existem técnicas utilizadas para avaliação da neuropatia diabética, tais como, medidas da velocidade de condução nervosa, amplitude distal motora, etc. A prática destas medidas não é dolorosa, mas é percebida como desagradável pela maioria dos pacientes. A biopsia neuromuscular, uma técnica também utilizada, pode ser realizada apenas nas enfermarias muito especializadas. A biopsia nervosa é geralmente a do nervo sural (Gautier *et al.*, 1998).

O método aqui estudado, utilizando o sistema (hardware e software) desenvolvido neste projeto é não invasivo, não proporciona desconforto ao paciente e possui baixo custo. Necessita

apenas, de um módulo de hardware para aquisição do sinal de ECG e um microcomputador para análise dos resultados, e alguns eletrodos descartáveis de ECG.

Neste capítulo serão mostrados os resultados da aplicação prática deste sistema, análise e métodos, tanto no domínio do tempo como no da frequência.

5.2 METODOLOGIA

Os métodos atualmente aceitos para diagnóstico de desnervação cardíaca consistem em provas que estimulam os reflexos, produzindo modificações na frequência cardíaca, que podem ser caracterizadas pelas variações entre os intervalos R-R de eletrocardiograma (ECG). Estes métodos estão divididos em análise no domínio do tempo e análise no domínio da frequência.

O Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, um estabelecimento terciário de assistência à saúde, presta atendimento à população diabética do Estado através de consultas em ambulatorios de clínica geral, de Endocrinologia e Metabolismo e do GRUMAD, além das unidades de internação e serviço de emergência. O GRUMAD visa uma cobertura multidisciplinar e educacional aos diabéticos, principalmente do Tipo 1, sendo o trabalho efetuado por três profissionais médicos, dois enfermeiros, um técnico em enfermagem e dois nutricionistas.

No ambulatório de endocrinologia do HU/UFSC foram analisados um total de 36

pacientes diabéticos pelo método no domínio da frequência e 28 pacientes no domínio do tempo. Os resultados no domínio do tempo foram comparados a resultados padrões segundo Ewing *et al.* (1985).

Para o teste Manobra de Valsalva, onde o índice é calculado como maior intervalo imediatamente após o procedimento dividido pelo menor intervalo durante o procedimento, o resultado padrão é o seguinte:

Tabela 5.1 – Índice padrão dos resultados de Manobra de Valsalva.

NORMAL	≥ 1.21
Limite	1.11 – 1.20
Anormal	≤ 1.10

A resposta da Frequência Cardíaca ao Levantar, que é dada pela razão entre os intervalos R-R em torno do 30º batimento e os intervalos R-R em torno do 15º batimento após levantar, é comparado com o seguinte resultado padrão:

Tabela 5.2 - Índice padrão dos resultados do teste Deitado/Em pé.

NORMAL	≥ 1.04
Limite	1.01 – 1.03
Anormal	≤ 1.00

No teste de Respiração Controlada, cuja resposta é obtida pela média das diferenças entre a máxima e mínima frequência cardíaca durante cada ciclo respiratório, o resultado padrão é dado por:

Tabela 5.3 - Índice padrão dos resultados do teste de Respiração Controlada.

NORMAL	≥ 15
Limite	11 – 14
Anormal	≤ 10

No teste de Pressão Sanguínea ao Levantar, a diferença entre as pressões sistólicas medidas em pé e deitado, são comparadas aos seguintes resultados padrões:

Tabela 5.4 - Índice padrão dos resultados do teste de Respiração Sanguínea ao Levantar

NORMAL	≥ 10
Limite	11 – 29
Anormal	≤ 30

Os resultados serão classificados como:

- N = Normal – todos os testes normais ou um limítrofe;
- I = Incipiente – 1 dos 3 testes de ECG anormais ou 2 limítrofes;
- D = Definitivo – 2 ou mais testes de ECG anormais;
- S = Severo – 2 ou mais testes de ECG anormais e o teste de Pressão Arterial (PA) anormal ou limítrofe;
- Padrão atípico – Qualquer combinação de testes anormais além das identificadas.

Se o paciente for classificado como: I, D, S, significa envolvimento do sistema nervoso parassimpático inicial ou definivo; Severo, envolvimento do sistema nervoso parassimpático + simpático.

No domínio da frequência foi realizada a integração da curva nos intervalos de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF), obtendo assim a área nesses intervalos e a razão baixa frequência/alta frequência (LF/HF). Os resultados serão comparados com valores normais de medidas padrões da variabilidade da frequência cardíaca, dadas pela *Task Force of The European Society of Cardiology* (1996).

Tabela 5.5 – Resultados Padrões da Variabilidade da Frequência Cardíaca.

Total Power	$3466 \pm 1018 \text{ ms}^2$
LF	$1170 \pm 416 \text{ ms}^2$
HF	$975 \pm 203 \text{ ms}^2$
LF/HF	1.5 – 2.0

5.3 RESULTADOS

Os resultados dos testes no domínio do tempo são mostrados na Tabela 5.6, a seguir.

Tabela 5.6 - Resultados dos testes no domínio do tempo (Média \pm Desvio Padrão).

Testes	Nº de sujeitos	Média \pm DP	Faixa	Valores Previamente Definidos		
				Normal	Limítrofe	Anormal
Deitado / Em Pé	29	0.98 ± 0.09	0.82 – 1.19	≥ 1.04	1.01 – 1.03	≤ 1.00
Manobra de Valsalva	26	1.27 ± 0.05	1.01 – 2.95	≥ 1.21	1.11 – 1.20	≤ 1.10
Respiração Controlada	27	6.50 ± 2.12	1 - 31	≥ 15	11 - 14	≤ 10

A partir destes resultados e, de acordo com valores padrões apresentados, também, na Tabela 5.3.1, obtém-se a seguinte classificação dos pacientes, mostrados na Tabela 5.3.2, no domínio do tempo.

Tabela 5.7 - Resultados dos testes no domínio do tempo com suas respectivas classificações (Média \pm Desvio Padrão).

Classificação	Nº de Pacientes	Média \pm DP			
		Manobra de Valsalva	Deitado/Em Pé	Respiração Controlada	Pressão Sangüínea
Normal	5	1,70 \pm 0,74	1,09 \pm 0,10	17,25 \pm 0,96	-2,80 \pm 8,62
Incipiente	10	1,40 \pm 0,19	1,05 \pm 0,08	12 \pm 7,21	3,78 \pm 5,93
Definitivo	8	1,29 \pm 0,06	0,97 \pm 0,05	3,83 \pm 2,79	7,30 \pm 3,51
Severo	5	1,09 \pm 0,08	0,96 \pm 0,08	2 \pm 1	22,30

O método de análise no domínio da frequência, através de modelagem autorregressiva, apresentou resultados, dos quais são mostrados dois exemplos abaixo. O primeiro trata-se de um paciente normal, *i.e.*, sem neuropatia autonômica, onde a partir da análise espectral do sinal de variabilidade, pode-se observar os picos de energia na região de baixa frequência (em torno de 0,1 Hz) e altas frequências (em torno de 0,25 Hz), representando as atividades simpática e parassimpática, respectivamente. O segundo, refere-se a um paciente com neuropatia autonômica, onde pode-se observar a total ausência de energia nas frequências de interesse (Figuras 5.1 e 5.2).

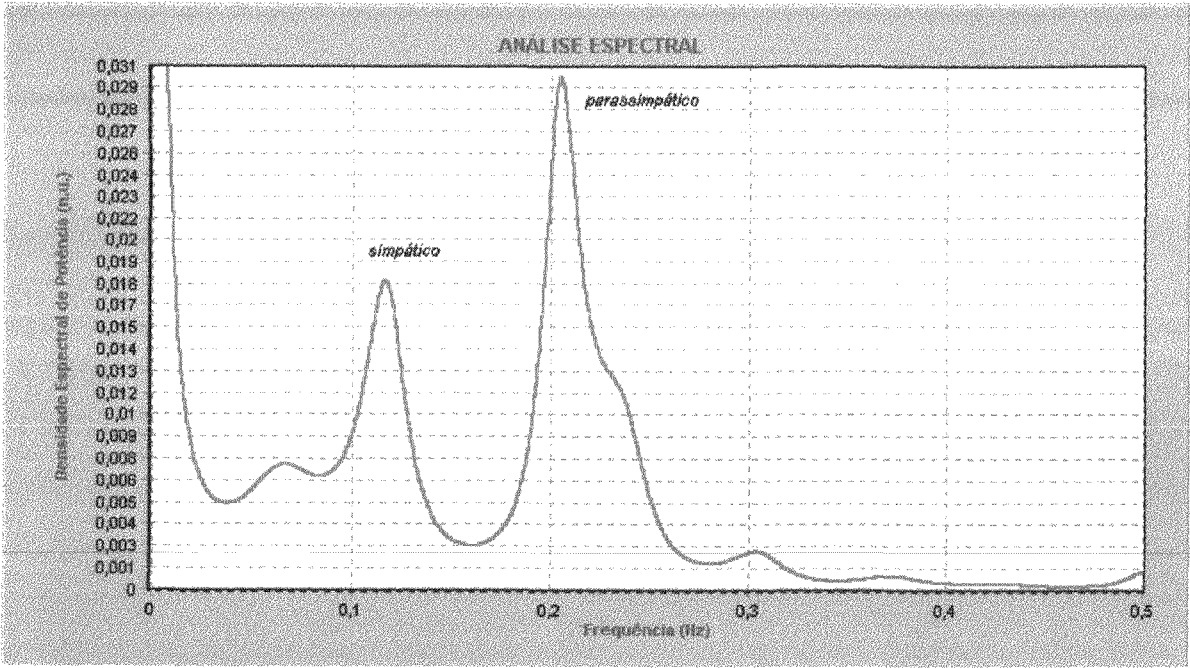


Figura 5.1 – A análise espectral do sinal de ECG de um paciente sem neuropatia autonômica.

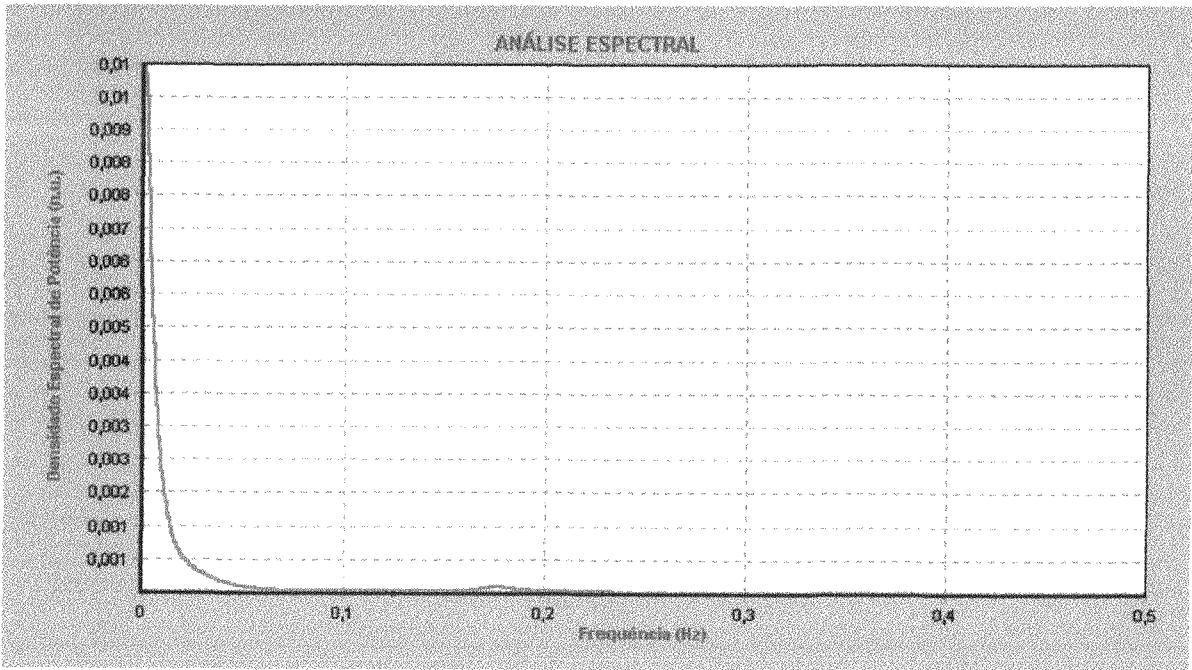


Figura 5.2 – Análise espectral do sinal de ECG de um paciente com neuropatia autonômica.

Os resultados da análise espectral são apresentados na Tabela 5.3.3 e na Figura 5.7, onde estes estão mostrados graficamente. Para uma análise quantitativa, os resultados foram divididos em dois grupos:

Grupo 1 – pacientes diabéticos sem neuropatia autonômica e indivíduos normais;

Grupo 2 – pacientes diabéticos com neuropatia autonômica confirmada.

Tabela 5.8 – Média dos Resultados do teste no domínio da frequência.

Classificação	Nº de pacientes	Média (ms ²)		
		LF	HF	LF/HF
Grupo 1	10	791,61	1214,54	4,45
Grupo 2	9	26,01	22,49	1,76

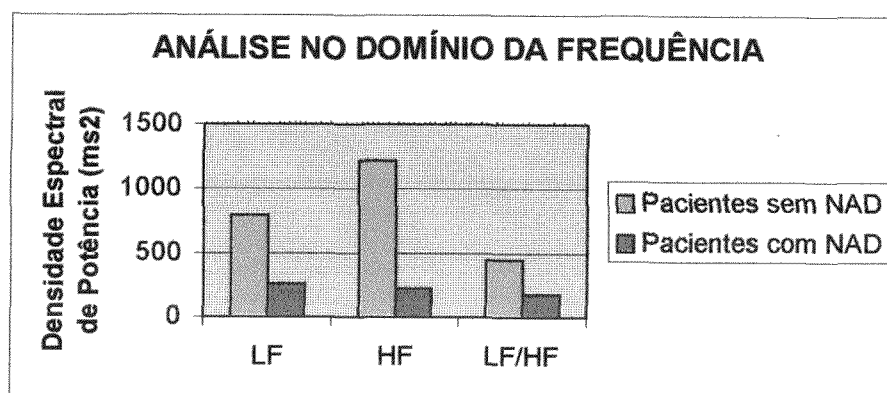


Figura 5.3–Resultados da análise espectral. Os valores LF e HF dos pacientes com NAD estão multiplicados por 10 e os valores de LF/HF para os dois casos foram multiplicados por 100 e são adimensionais, para melhor observação dos gráficos.

Por falta de dados que estabeleça a divisão dos pacientes nos quatro grupos de resultados (Normal, Incipiente, Definitivo e Severo), a análise no domínio da frequência foi realizada comparando a média dos resultados obtidos aos padrões mostrados anteriormente na Tabela 5.2.5. Pode-se verificar, então, que a média dos resultados dos pacientes do Grupo 1 e Grupo 2 encontram-se nessa faixa.

Os resultados dos índices obtidos no domínio do tempo desses dois grupos, estão apresentados na Tabela 5.3.4 e nas Figuras 5.3, 5.4, 5.5 e 5.6.

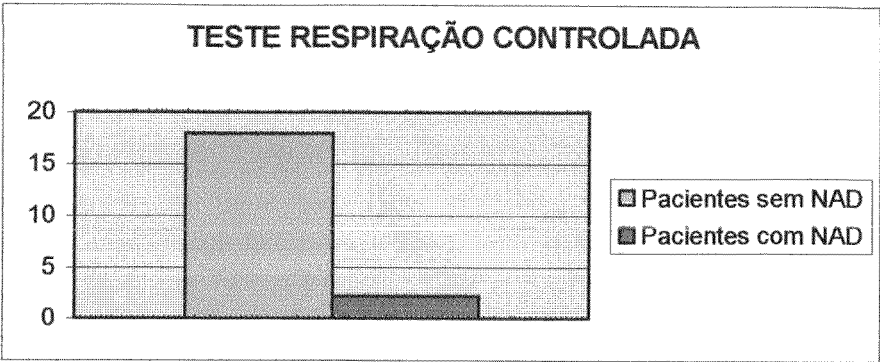


Figura 5.4–Resultados do teste de Respiração Controlada, com valor padrão para normalidade ≥ 15

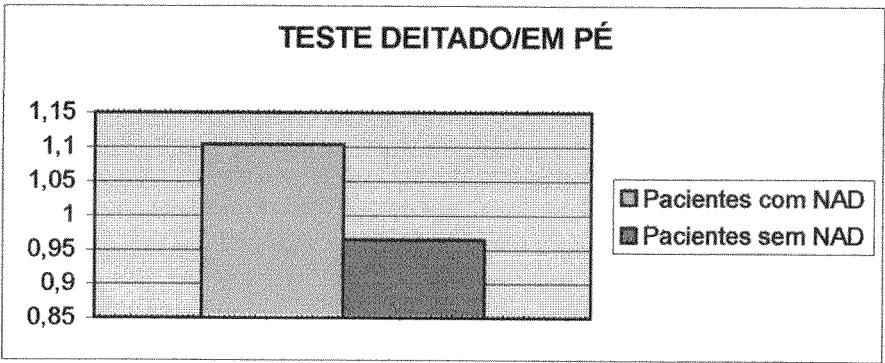


Figura 5.5–Resultados do teste Deitado/Em Pé, com valor padrão para normalidade $\geq 1,04$.

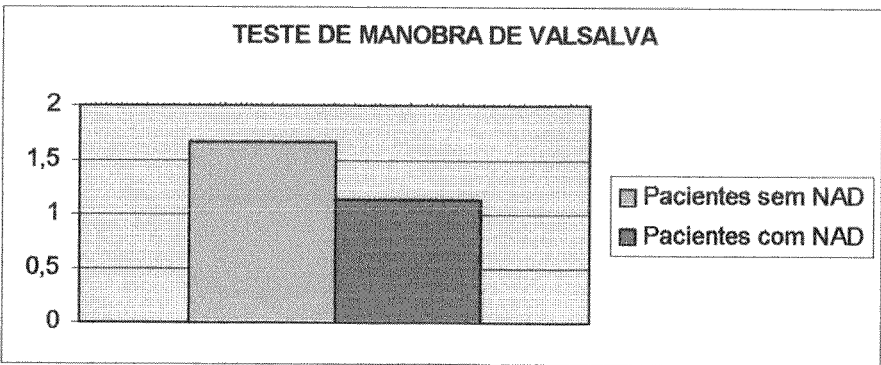


Figura 5.6–Resultados do teste Manobra de Valsalva, com valor padrão para normalidade $\geq 1,21$.

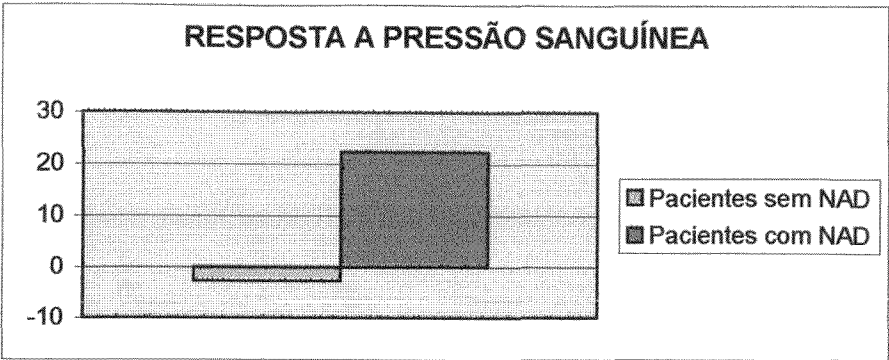


Figura 5.7–Respostas à pressão sanguínea, considerando como resultado padrão PA sistólica ≤10.

Tabela 5.9 - Resultados dos testes no domínio do tempo dos Grupos 1 e 2 (Média ± Desvio Padrão).

Pacientes	Média ± DP		
	Deitado/Pé	Manobra de Valsalva	Respiração Controlada
Grupo 1 (n=5)	1,10 ± 0,04	1,67 ± 0.33	18 ± 0,84
Grupo 2 (n=7)	0,96 ± 0,02	1,13 ± 0.05	2,2 ± 0,40

Na tabela 5.10 estão mostradas comparações entre os índices que foram analisados pelo sistema em relação aos resultados encontrados nos prontuários médicos, os quais foram obtidos através dos sintomas relatados pelos pacientes. Os resultados dos prontuários serão divididos em: casos de pacientes normais, casos suspeitos, casos não suspeitos e clinicamente anormais. Esta comparação será feita através de porcentagens de pacientes em cada grupo.

Tabela 5.10 - Porcentagem de pacientes consultados no HU/UFSC distribuídos nas quatro categorias de NAD.

	Normais	Incipientes	Definitivo	Severo
Normal	100 %	0 %	0 %	0 %
Não Suspeitos	0 %	75 %	25 %	0 %
Suspeitos	0 %	20 %	80 %	0 %
Anormais	0 %	0 %	25 %	75 %

5.4 CONCLUSÃO

Pode-se observar com essa análise que, apesar da falta de um número maior de casos para a análise no domínio da frequência, o sistema está funcionando de forma a auxiliar na identificação de pacientes com neuropatia autonômica diabética, possibilitando um diagnóstico precoce da doença.

Os testes realizados em pacientes diabéticos, utilizando o sistema desenvolvido, mostrou eficácia na detecção precoce de neuropatia autonômica. Pois como pode-se observar na Tabela 5.3.5, pacientes já constatados com a disfunção, apresentaram-se: 75% com NAD severa e 25% definitiva. Já os pacientes com pouco tempo de diagnóstico e dieta regular, i.e. provavelmente normais, apresentaram diagnóstico 100% normais.

CAPÍTULO VI

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

6. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Este sistema será usado para o diagnóstico de NAD no GRUMAD do Hospital Universitário da UFSC, sendo os casos definitivos e severos encaminhados a um especialista em cardiologia para posterior tratamento. Outra razão para a aplicação deste sistema é a conscientização e educação de pacientes para um tratamento e acompanhamento regular.

Para a utilização do método de análise no domínio da frequência são necessárias maiores pesquisas nesta área para a obtenção de resultados padrões deste método, onde os resultados possam ser claramente classificados entre os quatro níveis de NAD.

Atualmente os métodos usados para prognóstico da NAD consistem de uma bateria de testes conforme apresentado por Ewing *et al.* (1995). O método de análise espectral está sendo desenvolvido para ser uma técnica alternativa à bateria de testes analisados no domínio do tempo. A vantagem da análise espectral é de não precisar da ajuda do paciente para a realização do testes. Nesta técnica o paciente só precisa ficar em repouso por cinco minutos, ao contrário da bateria de testes, onde sua colaboração como levantar/deitar, soprar e respirar controladamente, são essenciais. Em contrapartida, a bateria de testes de Ewing *et al.* (1995) ainda está proporcionando maior precisão nos resultados. Por este motivo estão sendo desenvolvidos maiores estudos na área de análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes diabéticos para detecção precoce de neuropatia autonômica.

O software desenvolvido faz a análise dos sinais de ECG gravados em arquivos, adquiridos por software programado em linguagem C (Microsoft C versão 6.0) para DOS. Com este sistema toda análise pode ser realizada sem restrições para obtenção de resultados

qualitativos para detecção da NAD. Mas, para uma melhor realização dos testes e posteriormente facilidade para os cálculos dos índices no domínio do tempo, uma aquisição do sinal de ECG no sistema operacional Windows, programada também na Linguagem Delphi 3.0 da Borland, seria recomendada.

A análise espectral do sinal, para uma correta padronização dos resultados deverá ser realizada por decomposição espectral de energia, necessitando de algoritmo complexo e, portanto, tempo para sua implementação, teste e aplicação.

Os métodos para calcular a densidade espectral de energia podem ser, geralmente, classificados como paramétricos e não-paramétricos. Para este sistema foi desenvolvido o algoritmo baseado no método paramétrico empregando o modelamento autorregressivo. As vantagens dos métodos não-paramétricos são (*Task Force of the European Society of Cardiology*(1996)):

- a simplicidade do algoritmo empregado (Transformada Rápida de Fourier – FFT – na maioria dos casos);
- alta velocidade de processamento.

Por outro lado, as vantagens dos métodos paramétricos são (*Task Force of the European Society of Cardiology*(1996)):

- componentes espectrais de maior resolução, podem ser distinguidas independentemente na banda de frequência pré-selecionada;

-
- possibilidade de processamento do espectro, com um cálculo automático de componentes de energia de baixa e alta frequência e fácil identificação da frequência central de cada componente;
 - estimação precisa da densidade espectral de energia com alta resolução espectral mesmo para um número pequeno de amostras no qual o sinal é suposto manter-se estacionário.

Portanto, mesmo levando em conta as considerações acima descritas, o sistema pode detectar neuropatia autonômica em pacientes com Diabetes, precocemente, podendo reduzir complicações com subsequente tratamento.

6.1 TRABALHOS FUTUROS

- Software para aquisição do sinal na Linguagem Delphi 3.0 da Borland, para o sistema operacional Windows 95/98.
- Interface de aquisição entre paciente e sistema, *i.e.*, durante a aquisição do sinal de ECG, o programa sinaliza através de sons e sinais ao paciente facilitando na realização dos testes.
- Implementação dos algoritmos para realizar a decomposição espectral do espectro do sinal de variabilidade, para obtenção de resultados comparáveis a padrões

encontrados na literatura.

- Cálculo de erros da cadeia de aquisição de dados do sistema para definir a precisão dos dados adquiridos.
- Aplicação de outras técnicas para análise espectral do sinal de variabilidade, *e.g.*, Distribuição de Wigner, Wavelets, Mapeamento Espectral, e fazer um estudo comparativo entre as diversas metodologias.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

ADA. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 20(7), 1183-97, 1997.

AKSELROD, S; GORDON, D; MADWED, JB; SNIDMAN, NC; SHANNON, DC; COHEN, RJ. Hemodynamic Regulation: Investigation by Spectral Analysis. Am J Physiol, 249: H867-H875, 1985.

AKSELROD, S; GORDON, P; UBEL, FA; SHANNON, DC; BARGER, AC; CHEN RJ. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control. Science, 213: 220-222, 1981.

ALAD. Concenso sobre Prevenção, Controle e Tratamento do Diabetes Mellitus Não Insulinodependente. Buenos Aires, 1995.

ARDUINO, F. Sintomas, Diagnóstico, Prognóstico e Mortalidade do Diabetes Mellitus. In: Diabetes Mellitus. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 3ª Edição, p 78-94, 1980.

BENNETT, T; HOSKING, DJ; HAMPTON, JR. Baroreflex Sensitivity and Responses to the Valsalva Manoeuvre in Subjects with Diabetes Mellitus. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 39: 178-183, 1976.

BOREHI, JR; SIMPSON, DM; INFANTOSI, AFC. Análise Espectral de Sinais EEG Utilizando Modelagem Autorregressiva. RBE, vol 9, nº 2, p 7, 1993.

BORST, C; WIELING, W; van BREDERODE, JFM; HOND, A; de RIJK, LG; DUNNING, AJ. **Mechanisms in the Initial Heart Rate Response to Postural Change.** Am J Physiol, 243: H676-H681, 1982.

BRASIL. **Daibetes Mellitus: Guia Básico para Diagnóstico e Tratamento.** Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Brasília, 1996.

BRASIL. **Manual de Diabetes.** Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Brasília, 1993.

CLARK, CM; LEE, DA. **Prevention and Treatment of the Complications of Diabetes Mellitus.** N. Engl. J. Med., Boston, vol 332, nº 18, p 1210-1216, 1995.

CONTE, SD. **Elementos de Análise Numérica.** Porto Alegre. Editora Globo, 2ª Edição, 3: 83-87, 1975.

DCCT Research Group. **The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.** N. Engl. J. Med., Boston, vol 329, nº 14, p 977-986, 1993.

EWING, DJ; BOLAND, O; NEILSON, JMN; CHO, GG; CLARKE, BF. **Autonomic Neuropathy, QT Interval Lengthning and Unexpected Deaths in Male Diabetic Patients.** Diabetologia, vol 34, p 182, 1991.

EWING, DJ; BORSEY, DQ; BELLAVERE, F; CLARKE, BF. **Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: Comparison of Measures of R-R Interval Variation.** *Diabetologia*, 21: 18-24, 1981.

EWING, DJ; CAMPBELL, IW; CLARKE, BJ. **The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes.** *Diabetes Care*, vol 8, p 491-498, 1985.

EWING, DJ; CAMPBELL, IW; MURRAY, A; NELSON, JMM; CLARKE, BF. **Immediate Heart-Rate Response to Standing: Simple Test for Autonomic Neuropathy in Diabetes.** *Br Med J*, 1: 145-147, 1978.

GAUTIER, JF; CAHAGNE, B; EDAN, G; BALARAC, N; HALIMI, S; ALLANNIC, H. **Neuropatia Diabética Periférica.** *Diabetes & Metabolism*, 2: 105-112, 1998.

GUYTON, Artur C e HALL John E. **Textbook of Medical Physiology.** W B Saunders Company. 9ª Edição, p 116-127, 1996.

GUYTON, Artur C. **Tratado de Fisiologia Médica.** W B Saunders Company. 5ª Edição, p 689, 1976.

HILSTED, J; JENSEN, SB. **A Simple Test for Autonomic Neuropathy in Juvenile Diabetics.** *Acta Med Scand*, 205: 385-387, 1979.

HIRSCH, JÁ; BISHOP, B. **Respiratory Sinus Arrhythmia in Drugs.** *Acta Anaesth Scand*, 4: 189-198, 1960.

JADZINSKY, MN. **Cambios Estructurales de la Neuropatía Diabética.** In: RULL, JÁ; ZORRILLA, E; JADZINSKY, MN; SANTIAGO, JV. **Daibetes Mellitus; Complicaciones Crónicas.** México: Interamericana, p 283-294, 1992a.

JADZINSKY, MN. **El Espectro Clínico de la Neuropatía Diabética.** In: RULL, JA; ZORRILLA, E; JADZINSKY, MN; SANTIAGO, JV. **Daibetes Mellitus; Complicaciones Crónicas.** México: Interamericana, p 295-316, 1992b.

JANSEN, BH; BOURNE, JR e WARD, JW. **Autorregressive Estimation of Short Segment Spectral for Computerized EEG Analysis.** IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol BME-28, n° 9, p 630-638, 1981.

KAY, SM e MARPLE, SL Jr. **Spectrum Analysis – A Modern Perspective.** Proceedings of the IEEE, vol 69, n° 11, p 1380-1415, 1981.

LAINE, C; CARO, JF. **Preventing Complications in Diabetes Mellitus: The Role of the Primary Care Physician.** Med. Clin. North Am., Philadelphia, vol 8, n° 2, p 457-474, 1996.

LEON, DF; SHAVER, JÁ; LEONARD, JJ. **Reflex Heart Rate Control in Man.** Am Heart J, 80: 729-739, 1976.

LLOYD-MOSTYN, RH; WATKINS, PJ. **Defective Innervation of Heart in Diabetic Autonomic Neuropathy.** Br Med J, 3: 15-17, 1975.

LUNDSTROM, Ruth E; MORDES, John P; ROSSINI, Aldo A. **The Healing Handbook for Persons with Diabetes**. Cap 12, 1998.

<http://ummed.edu/dept/diabetes/handbook/toc.htm>

MARPLE, L. **A New Autoregressive Spectrum Analysis Algorithm**. IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing, 28(4): 441-454, 1980.

MARQUES, JLB. PhD Thesis. University of Sheffield, United Kingdom, 1994.

MARQUES, JLB. **Processamento de Sinais Biomédicos**. Anotações de Aula, 1997.

MCCARTY, D; ZIMMED, P. **Diabetes 1994 to 2010: Global Estimates of Projections**. International Diabetes Institute, Melbourne, 1994.

NATHAN, DM. **Long-Term Complications of Diabetes Mellitus**. N. Engl. J. Med., Boston, v 328, n° 23, p 1676-1683, June 1993.

NUTTALL, AH. **Multivariate Linear Predictive Spectral Analysis Employing Weighted Forward and Backward Averaging: A Generalization of Burg's Algorithm**. Naval Underwater System Center, Technical Report 5501, New London, october, 1976.

PAGE, M McB; WATKINS, PJ. **Provocation of Postural Hypotension by Insulin in Diabetic Autonomic Neuropathy**. Diabetes, 25:90-95, 1976.

PFEIFFER, M; COOK, D; BRODSKY, J, et al.. **Quantitative Evaluation of Cardiac Parasympathetic Neuropathy in Normal and Diabetic Man.** Diabetes, 31: 339-346, 1982.

POMERANZ, B; MACAULAY, RJB; CAUDILL, MA; KUTZ, I; ADAM, D; GORDON, D; et al.. **Assessment of Autonomic Function in Humans by Heart Rate Spectral Analysis.** Am J Physiol, 248: H151-H153, 1985.

SAMANN, A. **The Antagonistic Cardiac Nerves and Heart Rate.** J Physiol, 83: 332-340, 1935.

SAYERS BMcA. **Analysis of Heart Rate Variability.** Ergonomics, 16: 17-32, 1973.

SBD – **Sociedade Brasileira de Diabetes.** Diabetes no Brasil, janeiro, 1999.

<http://www.diabetes.org.br/mellitus.htm>

SILICEO, EO. **Enfoque Simplificado de la Neuropatia Diabética.** In: RULL, JA; ZORRILA, E; JADZINSKY, MN; SANTIAGO, JV. Diabetes Mellitus; Complicaciones Crónicas. México: Interamericana, p 333-339, 1992.

SPODICK, DH; MEYER, MB; QUARRY-PIGOTT, VM. **Effect of Beta-adrenergic Blockade on Beat-to-Beat Response to the Valsalva Manoeuvre.** Br Heart J, 36: 1082-1086, 1974.

SPRINGHOUSE CORPORATION. Diabetes Mellitus. Springnet, 1998.

<http://www.springnet.com/healthexpress/diabetes/DIABETES.HTM>

SUNDKVIST, G; LILJA, B; ALMÉR, L. **O Abnormal Diastolic Blood Pressure and Heart Rate Reactions to Tilting in Diabetes Mellitus.** Diabetologia, 19: 433-438, 1980.

SUTCLIFFE, I; JENNINGS, R; BAZINET, M; FALK, D; ROSE, A. **Diabetic Neuropathy: The Nerve Damage of Diabetes.** Mediconconsult, NIH Publication n° 95 – 3185, 1995.

<http://www.mediconconsult.com/diabetes/shareware/neuropathy/index.htm/>

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. **Heart Rate Variability.** European Heart Journal, 17: 354-381, 1996.

TORRES, JMR; RODRIGO, JAR. **El Síndrome Clínico de Diabetes Mellitus.** In: RULL, JA; ZORRILLA, E; JADZINSKY, MN; SANTIAGO, JV. Diabetes Mellitus; Complicaciones Crónicas. México: Interamericana, p 3-16, 1992.

ULRYCH, TJ and CLAYTON, RW. **Time Series Modelling and Maximum Entropy.** Physics Earth Planetary Interiors, 12: 188-200, 1976.

VOTEY, Scott R e PETERS Anne L. **Diabetes Mellitus.**

<http://www.emedicine.com/EMERG/topic134.htm>

WHEELER, T; WATKINS, PJ. **Cardiac Denervation in Diabetes.** Br med J, 4: 584-586, 1973.

ZIEGLER, MD. **Postural Hypotension.** Ann Ver Med, 31:239-245, 1980.